

LES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenne publiquement le 4 Juillet 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean GAUTHIER

Interne des Hôpitaux de Lyon

Né le 4 Janvier 1925, à Lyon (Rhône)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Editeurs

42, quai Gailleton, 42

1955

LES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES

LES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 4 Juillet 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean GAUTHIER

Interne des Hôpitaux de Lyon

Né le 4 Janvier 1925, à Lyon (Rhône)



LYON
BOSC Frères
Imprimeurs-Editeurs
42, quai Gailleton, 42

1955

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire M. J. LEPINE. | Doyen. M. HERMANN.
 Assesseur. M. GATE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL,
 LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND MAZEL, LEULIER.

PROFESSEURS

Clinique médicale A.
 Clinique médicale B.
 Clinique chirurgicale A.
 Clinique chirurgicale B.
 Clinique ophtalmologique.
 Clinique urologique.
 Clinique et prophylaxie de la tuberculose.
 Clinique dermatologique et syphiligraphique.
 Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.
 Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.
 Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile.
 Clinique gynécologique.
 Clinique obstétricale.
 Clinique stomatologique.
 Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.
 Clinique oto-rhino-laryngologique.
 Physiologie.
 Anatomie pathologique.
 Physique biologique, radiologie et physiothérapie.

MM. FROMENT.
 P. RAVAUULT.
 SANY.
 WERTHEIMER.
 BONNET.
 CIBERT.
 DUFOURT.
 GATE.
 DECHAUME.
 SEDALLIAN.
 GUILLEMINET.
 POLLOSSON.
 PIGEAUD.
 DUCLOS.
 BERNHEIM.
 MAYOUX.
 HERMANN.
 MARTIN J.-F.
 PONTIUS.
 (détaché à Beyrouth)
 GARIN.
 ROCHET.
 CHAMBON.
 JOSSERAND.
 DELORE.
 GABRIELLE.
 CROIZAT.
 ENSELMÉ.
 MALLET-GUY.
 NOEL.
 REVOL.
 BOURRET.
 LEVRAT.
 SOHIER.
 JOURDAN.
 BERTRAND.
 NETIEN.
 BADINAND.
 ROCHE.
 DEVON.

Parasitologie et pathologie exotique.
 Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.
 Chimie organique et toxicologie.
 Pathologie générale et expérimentale.
 Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale.
 Anatomie.
 Pathologie interne.
 Chimie biologique et médicale.
 Pathologie chirurgicale.
 Histologie.
 Pharmacie galénique et matière médicale.
 Médecine du Travail.
 Thérapeutique.
 Hygiène, action sanitaire et sociale.
 Biologie médicale et pharmacodynamie.
 Propédeutique chirurgicale.
 Botanique et cryptogamie.
 Chimie analytique pharmaceutique.
 Médecine légale et déontologie.
 Pharmacie et pharmacologie.



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique. M. BANSILLON | Physique biologique. M. BERGER.

MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Parasitologie. MM. COUDERT. | Bactériologie. MM. BERTOYE A.
 Parasitologie. ROMAN. | Physiologie. CHATONNET.
 Histologie. X... | Physiologie. CIER.
 Biochimie médicale. CREYSSSEL R.

AGREGES EN EXERCICE

Pathologie médicale MM. BRUN. | Orthopédie. MM. MARION Joseph.
 Pathologie médicale GIRARD M. | Obstétrique. BROCHIER.
 Pathologie médicale GIRARD P. | Obstétrique. MAGNIN.
 Pathologie médicale JEUNE. | Obstétrique. MATHIEU J.
 Pathologie médicale VACHON. | Anatomie pathologique .. GUICHARD.
 Pathologie médicale GALLY. | Anatomie. LATARJET.
 Pathologie médicale GONIN. | Urologie. PERRIN.
 Pathologie chirurgicale BERARD. | Ophtalmologie. PAUFIQUE.
 Pathologie chirurgicale DESJACQUES. | Neuro-chirurgie. LEQUIRE.
 Pathologie chirurgicale LABRY. | Oto-rhino-laryngologie .. X...
 Pathologie chirurgicale TRILLAT. | Dermato-syphiligraphie. .. THIERS.
 Pathologie chirurgicale DARGENT. | Médecine légale et Méde-
 Pathologie chirurgicale MANSUY. | cine du Travail. X...
 Pathologie chirurgicale GUILLET.

CHARGE DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFERENCES - AGREGE

Hygiène. M. BENAZET. | Pharmacie et Pharmacologie M. CIER André.
 Histologie. M. DUMONT Louis. | Chimie organique
 Physique et Biologie. M. MORET. | et Toxicologie. M. PERROT Louis.

LES EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : M. SEDALLIAN ; Assesseurs : MM. BERNHEIM,
 JEUNE et BERTOYE A.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MA GRAND'MERE

Je suis heureux de pouvoir encore
aujourd'hui lui témoigner mon
affection.

A MES PARENTS

Ils ont accompagné tous mes pas
d'une tendre sollicitude touchant
souvent au sacrifice.

A MA FEMME

A MES FILS

Ce travail leur est dédié en mo-
deste gage de mon amour.

A MES BEAUX-PARENTS

A MA BELLE-SŒUR ET BEAU-FRÈRE

Leur affection fut pour moi une
aide précieuse.

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SEDALLIAN

Professeur de Clinique des maladies infectieuses

Pendant deux semestres nous avons connu l'atmosphère si captivante de son service.

Son érudition, sa facilité à dénouer les problèmes diagnostics les plus ardues, ses qualités d'homme de laboratoire ont su faire naître chez nous une profonde admiration que nous sommes heureux de lui témoigner ici.

Nous sommes fier d'être appelé une fois encore à profiter de son enseignement.

A NOS MAÎTRES ET JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNHEIM
Professeur de Clinique médicale infantile

Son sens clinique jamais en défaut, son enseignement si vivant, toujours anecdotique, sa bienveillante amabilité ont laissé du semestre passé dans son service un souvenir inoubliable qui a affirmé notre vocation de pédiatre.

Qu'il nous permette de lui dire ici toute notre affection et notre respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEUNE

Nous le remercions vivement d'avoir bien voulu être notre juge. Ses qualités tant vantées, son enseignement si riche sont autant de promesses pour notre dernier semestre d'internat que nous commençons à ses côtés.

Nous l'assurons de notre profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BERTOYE

Nous avons déjà, en de courtes périodes, eu la joie de travailler auprès de lui. Ses connaissances étendues et si variées, sa cordialité si séduisante ont aussitôt gagné notre admiration.

Nous lui disons toute notre gratitude pour l'aide inestimable qu'il a bien voulu nous apporter dans la rédaction de cet ouvrage.

À MONSIEUR LE DOCTEUR MONNET

Par sa rigueur scientifique, sa puissance de travail, ses théories si précises appuyées sur des démonstrations irréfutables, sa sévérité apparente cachant un réel enthousiasme, il nous a beaucoup appris.

Qu'il veuille bien accepter l'expression de notre respectueux attachement.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GALY

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROCHET

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LABRY

MONSIEUR LE PROFESSEUR MALLET-GUY

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERTRAND

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELORE

Internat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GATE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JOSSERAND

MONSIEUR LE PROFESSEUR SEDALLIAN

MONSIEUR LE DOCTEUR ROMAGNY

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNHEIM

MONSIEUR LE DOCTEUR MONNET

MONSIEUR LE PROFESSEUR CROIZAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEUNE

A NOS CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT :

MESSIEURS LES DOCTEURS GIGNOUX, CONFAVREUX,
GILBERTAS

MESSIEURS LES DOCTEURS FRANÇOIS ET MIKAELIAN

A NOTRE CONFÉRENCIER DE MÉDICAT :

MONSIEUR LE DOCTEUR ROMAGNY

Médecin des Hôpitaux

A TOUS NOS CAMARADES DE L'INTERNAT

INTRODUCTION

Sir A. Fleming, en introduisant la pénicilline dans la thérapeutique antibactérienne, a lancé les chercheurs à la découverte de nouveaux antibiotiques, et c'est par plusieurs centaines que ceux-ci sont apparus dans la pharmacopée, dont un plus ou moins grand nombre utilisable en clinique. Cependant, malgré leur efficacité incontestable et toujours croissante, trop souvent encore le clinicien se heurte à des souches microbiennes difficiles à détruire ou même franchement résistantes.

Très vite aussi voulut-on faire appel à l'action combinée de plusieurs de ces antibiotiques.

Dès 1943, Ungar rapporte *in vivo* et *in vitro* l'action synergique de la pénicilline et de l'acide para-amino-benzoïque ainsi qu'avec la sulfapyridine. Bigger précise le rôle de l'association pénicilline-sulfathiazol.

En 1946, puis 1947, Hunter rapporte la guérison d'endocardites infectieuses par le couple pénicilline-streptomycine, alors que le germe, résistant aux antibiotiques pris séparément, était sensible aux deux réunis.

Nichols étudie alors la synergie pénicilline-streptomycine vis-à-vis du staphylocoque et du streptocoque en montrant qu'il n'y a pas seulement addition des effets, mais bien synergie vraie.

En 1949, Robbins et Tompsett obtiennent la guérison de 4 malades sur 6 atteints d'endocardite infectieuse à entérocoque par l'association pénicilline-streptomycine. Benhamou publie plusieurs observations cliniques de guérison de typhoïdes par le couple chloromycétine-auréomycine, alors que la chloromycétine seule avait été inefficace.

Par contre, Lankford et Lacy mettent en évidence un

antagonisme pénicilline-auréomycine au cours de recherches photométriques sur ces corps.

C'est alors que Jawetz, Gunnison et leurs collaborateurs ont tenté en 1950-1951 une étude systématique des associations d'antibiotiques qui permit bientôt d'énoncer des lois régissant leur emploi, lois que Lamensans, Richou, Gerbeaux, Martin, Chabbert, Sureau s'efforcèrent de vérifier et surtout d'en appliquer de façon pratique les résultats en clinique.

Nous nous proposons donc ici d'exposer ce que l'on doit savoir des associations d'antibiotiques, sans essayer d'être complet, car la littérature à leur sujet est immense, mais aussi trop souvent contradictoire.

Après un rapide exposé des problèmes soulevés au laboratoire par l'étude de ces associations et des résultats obtenus *in vitro*, puis *in vivo*, nous essayerons, à la lumière des travaux étrangers et de quelques observations personnelles, de montrer de quelle façon et dans quelle mesure le praticien peut allier les données parfois un peu aveugles du laboratoire, son sens clinique et cette tendance trop fréquente à un emploi un peu anarchique et toujours nuisible des antibiotiques.

TECHNIQUES

Le laboratoire s'est heurté, pour apprécier l'efficacité d'une association d'antibiotiques, aux mêmes problèmes que ceux rencontrés pour les antimicrobiens isolés, avec en plus la notion d'éléments différents par leur solubilité et leur diffusibilité.

Tout d'abord une notion domine ce problème : celle de bactériostase et de bactéricidie.

Un produit est bactériostatique lorsque, ajouté à une culture microbienne, il laisse à un temps donné un nombre de germes inférieur à celui du tube témoin, mais néanmoins supérieur à l'inoculum. L'appréciation de cette bactériostase est faite par lecture photométrique des opacités.

Il y a bactéricidie quand le nombre de germes à un temps donné est inférieur au nombre de germes ensemencés. Elle peut être partielle ou totale. Si elle est partielle, pour évaluer le nombre de survivants, il faudra les repiquer sur gélose et en établir le pourcentage par rapport à l'inoculum.

Le seul effet bactériostatique peut être recherché en clinique lorsque les défenses naturelles de l'organisme pourront facilement parfaire l'action des antibiotiques.

En fait, c'est surtout à la bactéricidie que l'on fera appel pour l'étude des associations, car elles seront surtout utilisées dans les formes cliniques graves, dans les septicémies, dans les méningites, là où l'on ne peut compter que sur une thérapeutique rapidement efficace par elle-même.

Techniques en milieu solide.

On eut donc recours tout d'abord aux méthodes de diffusion en milieu solide utilisant des disques imprégnés d'antibiotique : soit disque unique imprégné par un mélange de 2 antibiotiques, soit disques superposés contenant chacun un seul produit. Sur la culture à tester on évaluait ainsi le cercle d'inhibition constitué.

Mais ces techniques préconisées par Vincent, Scherwood Loo, Chabbert, Benhamou, furent bien vite reconnues comme sans valeur. On ne pouvait ainsi évaluer la bactéricidie. Jawetz et Gunnison précisaient qu'il n'y avait aucune corrélation entre les résultats obtenus par ce procédé et ceux obtenus par la méthode des dilutions en bouillon et compte sur boîte.

On apporta alors quelques modifications à la technique en milieu solide. Eleck et Hilson, après 18 heures d'étuve avec les disques d'antibiotiques, prennent une empreinte des zones d'inhibition avec un tampon de velours qu'ils appliquent sur une deuxième boîte de pétri. Ils peuvent ainsi apprécier la bactéricidie. Chabbert lui aussi met au point un procédé permettant d'évaluer cette bactéricidie en réunissant la méthode des bandes de papier à angle droit, chacune imprégnée d'un antibiotique (Bruynoghe) et celle des répliques sur papier de cellophane de Gratia. Les résultats étaient cependant encore imparfaits.

La technique des diffusions linéaires, utilisée initialement par Davis, fut reprise par Mlle Peyre et H. Velu. Les germes sont ensemencés en tube semi-capillaire où l'on introduit l'association. La lecture est effectuée après 16 à 18 heures d'étuve à 37°, selon la technique indiquée par Pratt et Dufrenoy, qui utilisent un indicateur coloré, le chlorhydrate de triphényltétrazolum, donnant une teinte rouge d'intensité proportionnelle au nombre de germes vivants d'une solution.

Tous ces procédés ne permirent pas une utilisation pra-

tique et sûre pour tester tous les germes rencontrés en clinique, et l'on poussa les recherches.

C'est donc à l'étude de la pousse des germes dans un milieu liquide contenant à dose connue l'association d'antibiotiques que la plupart des auteurs se sont attachés actuellement.

Techniques en milieu liquide.

De nombreux problèmes à résoudre se posèrent aussitôt aux chercheurs. Tout d'abord la composition du milieu de culture exerce un rôle prépondérant, d'autant plus difficile à régler qu'il va dépendre de plusieurs composants, puisque s'adressant à 2, quelquefois 3 antibiotiques. On connaît l'action antagoniste des thioglycollates sur la streptomycine, le rôle du pH sur la pénicilline, la streptomycine. Cependant, dans la pratique, Jawetz, Chabbert, Schneierson disent obtenir avec un milieu liquide fixe des résultats très valables.

L'importance de l'inoculum, le temps d'incubation ont eux aussi été très discutés.

Le temps d'introduction du deuxième antibiotique joue également son rôle. Monnier et Schœnbach l'ont montré en particulier pour certains staphylocoques sensibilisés à la pénicilline lorsqu'on les expose préalablement à l'auro-mycine ou à la chloromycétine.

On pouvait ainsi, avec un maximum de garanties, entreprendre l'étude d'un couple d'antibiotiques vis-à-vis d'un germe en ensemencant un nombre de germes égal dans une série de tubes d'un bouillon de culture identiques, mais contenant une concentration variable d'antibiotique. Ces résultats étaient lus par rapport à un tube témoin soit par néphélométrie, soit par addition d'un indicateur de pH. Quant à la bactéricidie, on l'obtenait en repiquant sur un autre milieu dépourvu d'antibiotique le contenu des tubes, mettant ainsi en évidence le nombre de survi-

vants. Cette méthode très précise, possible au laboratoire pour une recherche déterminée, ne permettait pas une application clinique rapide, vu sa complexité et sa durée.

On eut donc recours à l'utilisation de doses fixes d'antibiotique provenant de solutions mères comme le pratiquèrent Jawetz, et Martin et Chabbert. Mais leur conservation n'offrait pas toujours toute garantie. Aussi Chabbert et Schneierson utilisèrent-ils des disques imprégnés d'antibiotiques qui, immergés dans un volume connu de bouillon de culture, libèrent une concentration fixe du produit, correspondant aux concentrations moyennes obtenues avec lui dans le sang. On se heurtait là à une difficulté importante : la notion de dose minima efficace bien précisée par Jawetz et Gunnison, qui ont montré que la courbe de croissance d'un germe au contact d'un antibiotique n'est nullement proportionnelle à sa concentration.

Par ailleurs, il fallait compter avec la notion de phénomène de zone que nous reverrons dans un autre chapitre à propos d'une de nos observations cliniques (Obs. N° 13). En fait, dans la zone des concentrations humorales choisies dans le procédé de Chabbert, les effets se modifient peu.

Cet auteur a mis au point une technique simplifiée qui permet d'obtenir en un temps suffisamment court des résultats précis. Cette technique fut utilisée à l'Institut Pasteur de Lyon, où furent pratiquées les recherches qui serviront de base à notre étude sur les associations in vitro. Elle consiste à ensemercer sur milieu de culture liquide un nombre connu de germes en présence de concentrations définies de chaque antibiotique isolé ou couplé. Ces concentrations correspondent aux taux moyens obtenus dans les humeurs. Pour la pénicilline, deux dosages différents sont prévus, étant donné les possibilités thérapeutiques de pénicillémie plus ou moins considérable.

Au bout de 16 à 18 heures, on détermine pour chaque tube le nombre de germes qui ont survécu à l'action des antibiotiques en les repiquant sur des géloses en boîtes

de pétri et en les comparant à un inoculum témoin. Sur la boîte marquée inoculum on étale des solutions successives du bouillon ensemencé dans lequel ont été réalisées les associations. Chaque cadran où se sont développés les survivants est comparé au point de vue densité des colonies au secteur correspondant de l'inoculum. Si la densité des colonies est égale à celle obtenue avec :

Inoculum pur, il y a 100 % de survivants.

Inoculum dilué au 1/10, il y a 10 % de survivants.

Inoculum dilué au 1/100, il y a 1 % de survivants.

Inoculum dilué au 1/1.000, il y a 0,1 % de survivants.

Pas de colonie, il y a 0,01 % de survivants.

Le résultat terminal est donné sur un schéma triangulaire de lecture facile reproduit figure n° 1.

FIGURE N° 1

	P 10 U/cc	S 10 y/cc	C 15 y/cc	AT 5 y/cc
P pénicilline	0,1 %	0,01 % Synergie	10 % Antagon.	10 % Antagon.
S streptomycine ...		100	100 Antagon.	100 Antagon.
C chloromycétine ..			10	10 Indiffér.
AT auréomycine terramycine		% de survivants		10

On peut donc ainsi classer l'association à tester dans l'un des trois groupes définis par Jawetz : synergie, antagonisme, indifférence.

Synergie : qui implique la possibilité pour deux antibiotiques agissant ensemble d'augmenter le taux bactério-

statique précoce ou le nombre de germes détruits ou la rapidité de guérison clinique d'une infection, par rapport aux effets que devrait produire la simple somme algébrique des deux produits isolés. Dans le cas de simple sommation des effets, on parle seulement d'« addition ».

Antagonisme : qui implique pour l'association un effet inférieur à celui obtenu avec l'agent le plus efficace de la combinaison.

Indifférence : la réunion des deux corps n'apporte pas de modification de leur action.

Il faut noter que si la synergie est ce que l'on recherche le plus généralement, l'addition n'est pas à négliger. En effet, si l'activité de l'un des antibiotiques se manifeste aux limites de sa propre toxicité ou efficacité thérapeutique, le simple phénomène d'addition peut permettre d'obtenir une dose active sans augmenter la toxicité du produit.

En fait, tous les auteurs n'ont pas adopté intégralement cette définition et ceci explique en partie les contradictions relevées dans la littérature sur l'étude des associations in vitro. Synergie, addition sont des termes souvent confondus et opposés à potentialisation. Nous garderons la définition de Jawetz couramment adoptée par la majorité des auteurs français.

Ainsi, en 48 heures, le pouvoir bactéricide de toute la gamme des antibiotiques seuls ou associés vis-à-vis d'un germe donné peut être connu du clinicien. Lorsque celui-ci voudra des données plus précises, il pourra demander au laboratoire des techniques plus poussées et en particulier connaître le pouvoir antibactérien du sérum lui-même du sujet recevant le traitement antibiotique à instituer (Schlichter ; Fischer). Mais cela sera bien rarement indispensable.

Techniques pour le bacille de Koch.

Nous ne parlerons que très rapidement des techniques de recherches de la sensibilité aux antibiotiques pris en associations de *Mycobacterium Tuberculosis*. Deux procédés sont utilisés :

— Celui employant les milieux liquides de Dubos ou de Youmans. C'est de beaucoup le plus simple.

— Celui utilisant les milieux solides permettant théoriquement de compter le nombre de germes ensemencés.

ETUDE IN VITRO DES ASSOCIATIONS

Nous allons maintenant tenter de faire le bilan des innombrables travaux entrepris in vivo sur les différents germes.

Deux chercheurs ont acquis ici une autorité considérable : Jawetz et Gunnison, et les résultats de leurs travaux ont été formulés en lois, plus peut-être par la littérature étrangère que par leurs propres auteurs, qui reconnaissent eux-mêmes leur fréquente inexactitude.

Ils divisent les antibiotiques en deux groupes :

— *Groupe I* : Pénicilline, Streptomycine, Bacitracine, Néomycine ;

— *Groupe II* : Auréomycine, Terramycine, Chloromycétine.

Les sulfamides appartiennent au groupe II.

L'érythromycine semble occuper une position intermédiaire aux groupes I et II.

Les antibiotiques du groupe I sont souvent synergiques entre eux, souvent indifférents, jamais antagonistes.

Ceux du groupe II ne sont ni synergiques, ni antagonistes entre eux. Leur association ne détermine qu'un simple effet d'addition.

L'association de deux éléments pris dans les groupes I et II est fonction du germe sur lequel elle s'exerce. Si celui-ci est très sensible à l'antibiotique du groupe I, il y a souvent antagonisme avec un produit du groupe II.

Avec un germe résistant au groupe I, il y a parfois synergie, mais cette synergie est en général beaucoup moins nette que celle obtenue en unissant deux antibiotiques du groupe I.

Enfin si on utilise la streptomycine avec un produit du groupe II, on obtient un antagonisme, sauf si ce germe est résistant au groupe II, auquel cas une synergie peut se voir.

Comment ces lois ont-elles été vérifiées in vitro par les différents auteurs ? Citons quelques travaux.

Lenti, sur le staphylocoque pathogène, conclut à :

- une synergie streptomycine+auréomycine ;
- un antagonisme streptomycine+chloromycétine ;
- une synergie terramycine+chloromycétine.

Eisenberg, étudiant la sensibilité aux antibiotiques de 305 souches de klebsiella isolées chez des malades, précise que c'est l'association de la chloromycétine avec la chlortétracycline et l'oxytétracycline qui est la plus efficace.

Andrieu et ses collaborateurs, sur 75 souches de staphylocoques pathogènes, ont reconnu que l'association pénicilline+streptomycine était toujours additive ou synergique ; pénicilline+chloromycétine additive ou indifférente le plus souvent, mais trois fois antagoniste. C'est le couple pénicilline+auréomycine le plus souvent synergique, avec cependant un antagonisme ; même résultat pour l'association pénicilline+terramycine.

Eisenberg et O'Loughlin, dans une étude portant sur 1.093 souches de bacilles gram +, en trouvent 15 % sensibles à l'association chlortétracycline, oxytétracycline et chloramphénicol, contre 82 à 88 % pour les antibiotiques isolés.

De même, sur 1.080 bacilles gram —, la triple association donne 70 % de souches sensibles, contre 27 % à 61 % pour les produits isolés.

Sorice déclare l'association pénicilline+chloramphénicol synergique sur le staphylocoque pénicillo-résistant, mais indifférent sur le staphylocoque pénicillino-sensible.

Mihyara, sur 175 souches étudiées, résume ainsi : pénicilline+streptomycine le plus souvent synergique ; pénicilline+auréomycine, streptomycine+auréomycine ou bacitracine donnent une synergie dans 50 % des cas seulement.

Grun, sur 100 souches de staphylocoques, en compte 76 % sensibles à l'association pénicilline+ streptomycine.

Richou et Gerbeaux notent aussi le rôle favorable de l'association pénicilline+streptomycine.

Bliss et Warth précisent que l'auréomycine est l'agent le plus apte à être associé surtout à la pénicilline et à la terramycine. Les antagonismes se verraient surtout avec la streptomycine et en particulier avec streptomycine+chloromycétine.

Chabbert, au contraire, trouve un antagonisme pénicilline+chloromycétine sur les entérocoques à condition que la chloromycétine soit à un taux suffisant pour entraîner une bactériostase.

Rantz et Randall, de leur côté, pensent que les antibiotiques du groupe I sont synergiques à condition que le germe soit sensible si employé seul. Ceux du groupe II ne seraient jamais synergiques. Quant à l'association groupe I et groupe II, elle ne serait synergique que si le germe est sensible à l'antibiotique du groupe II.

En conclusion de cette énumération un peu fastidieuse, on voit donc que les auteurs formulent des opinions assez divergentes et ceci surtout en ce qui concerne les associations groupe I et II.

C'est qu'en effet nombre de facteurs varient, expliquant ces divergences :

— Tout d'abord la concentration d'antibiotique utilisée. Nous avons vu que dans la technique de Chabbert l'obtention de concentration voisine de celle obtenue dans les humeurs éliminait en pratique toute cause d'erreur.

— La définition des termes synergie et antagonisme n'a pas toujours été celle donnée par Jawetz, d'où difficulté de comparaison.

— Le temps d'observation varie suivant les techniques. Jawetz et Gunnison étudiaient l'évolution des survivants pendant 28 jours. Il est évident que des associations lentement bactéricides peuvent être utiles en clinique. Mais

c'est à celles dont l'action est la plus rapide et aussi la plus tôt connue du clinicien que celui-ci s'adressera le plus volontiers.

— Il faut aussi différencier bactériostase et bactéricidie. En fait, l'étude du pouvoir bactériostatique retiendra peu notre attention, car sous cet angle l'association de deux antibiotiques est presque toujours favorable. Martin et Chabbert ne relèvent qu'exceptionnellement un antagonisme dans la littérature (Benhamou et Sorel, Bliss et Collaborateurs) et ne le retrouvent eux-mêmes jamais sur 130 études pratiquées en 1951. L'effet est quelquefois indifférent, le plus souvent on trouve soit un effet d'addition, soit une synergie.

Mais en fait les exigences de la clinique imposent en général l'étude du pouvoir bactéricide. Et là une seule loi fait l'unanimité des auteurs :

Le couple pénicilline+streptomycine est pratiquement toujours synergique sur la majorité des germes.

Peut-on tirer d'autres conclusions d'ensemble ?

Nous avons réuni toutes les recherches effectuées à l'Institut Pasteur de Lyon selon les techniques simplifiées mises au point par Chabbert et essayé là aussi d'établir des lois d'action.

Le rôle synergique de l'association pénicilline+strepto-

FIGURE N° 2

	Pénicilline + streptom.		Autres associations	
	Chiffre brut	%	Chiffre brut	%
Nombre de recherches effectuées .	228		1.140	
Synergie	102	44,8	118	10,3
Antagonisme	10	4,4	219	19,2
Indifférence	116	50,8	803	70,5

mycine nous a encore paru l'élément dominant et de loin :

Sur 228 souches testées nous avons obtenu 102 fois une synergie contre seulement 10 antagonismes : 5 fois pour des staphylocoques ; 3 fois pour des proteus ; 2 fois pour des E. coli ; jamais pour le streptocoque ou l'entérocoque. L'étude par comparaison avec les autres associations a permis d'établir un tableau évocateur reproduit figure II.

Les effets des autres associations ne sont par contre que très incertains. Si l'on considère le couplage d'un élément du groupe I avec un du groupe II, l'antagonisme n'est nullement retrouvé de façon constante.

Avec l'association pénicilline+chloromycétine et pénicilline+terramycine on trouve pour l'ensemble des 456 litrages effectués (cf. figure n° 3) :

FIGURE N° 3

	Nombre de recherches effectuées	Synergie		Antagon.		Indiffér.	
		Chiffre brut	%	Chiffre brut	%	Chiffre brut	%
Pénicilline + chloromycétine ou terramycine	456	34	7,5	151	33,1	271	59,4
Streptomycine + chloromycétine ou terramycine	456	79	17,4	45	9,8	332	72,8
Streptomycine + chloromycétine pour le staphylo- coque	95	32	33,7	11	11,6	52	54,7

151 antagonismes ;

34 synergies ;

mais avec le couple streptomycine+chloromycétine ou streptomycine+terramycine on note :

45 antagonismes ;

79 synergies.

En particulier l'association streptomycine+chloromycétine donne :

11 antagonismes ;

32 synergies ;

52 indifférences.

Pour Chabbert l'association pénicilline+chloromycétine est antagoniste sur les entérocoques, à condition que les taux du second soient suffisants pour déterminer une bactériostase. Mais il ne note aucun effet antagoniste avec les streptocoques et les staphylocoques.

On ne peut donc parler d'identité avec les lois de Jawetz sauf peut-être pour les entérocoques où le rapport est plus intime.

En comparant les indications que peut fournir l'étude de la résistance d'un germe quel qu'il soit pris isolément à chacun des antibiotiques entrant dans l'association étudiée, nous avons là encore trouvé des règles s'écartant sensiblement de celles de Jawetz.

Quel que soit le germe envisagé et en ne retenant que les synergies laissant moins de 1 % de survivants nous obtenons les résultats suivants :

Lorsqu'on associe deux antibiotiques efficaces on a :

38 synergies ;

41 antagonismes ;

140 indifférences.

Lorsqu'on associe un antibiotique efficace à un inefficace on a :

102 synergies ;

178 antagonismes ;

350 indifférences.

Lorsqu'on associe deux antibiotiques inefficaces on a :

80 synergies ;

10 antagonismes ;

392 indifférences.

Si l'on veut respecter les données de ces chiffres qui sont présentés sans qu'aucune correction statistique ait été apportée, on aurait donc autant de chances d'obtenir une

synergie en utilisant des antibiotiques qui, pris isolément, sont inefficaces sur le germe en cause et moins de risque d'antagonisme.

On se rapportera à la figure n° 4 qui objective plus clairement ces conclusions.

Enfin nous terminerons l'exposé de nos résultats en insistant sur une notion que l'on semble oublier souvent :

Sur 228 germes pour lesquels ont été effectuées 1.368 recherches d'associations, nous avons trouvé :

- 220 synergies ;
- 229 antagonismes ;
- 882 indifférences.

FIGURE N° 4

	Nombre de recherches effectuées	Synergie		Antagon.		Indiffér.	
		Chiffre brut	%	Chiffre brut	%	Chiffre brut	%
Germe sensible aux deux antibiotiques pris isolément ...	219	38	17,4	41	18,7	140	63,9
Germe sensible à un seul des antibioti- ques	630	102	16,2	178	28,2	350	55,6
Germe résistant aux deux antibiotiques pris isolément à des doses théra- peutiques	480	80	16,6	10	2	392	81,4

C'est dire que l'on a environ 4 chances d'obtenir une indifférence contre un antagonisme et seulement une chance d'avoir une association synergique. Ceci renforce encore le caractère impératif de n'entreprendre une thérapeutique antibiotique associée que lorsque son choix a été sanctionné par le laboratoire.

Ainsi donc, les lois de Jawetz ne peuvent servir que de schéma très général pouvant aider les recherches et non

pas de règles très précises. Dès 1952 Jawetz lui-même écrivait : « Les paires d'antibiotiques ne montrent pas un comportement fixe et constant. Il n'y a pas de paires uniformément synergiques ou antagonistes ».

Seule donc l'étude propre de la souche à tester au laboratoire permettra de reconnaître l'association susceptible d'amener une bactéricidie plus rapide et plus complète.

Les nouveaux antibiotiques.

Reste la question des antibiotiques nouveaux dont l'étude des prises en association est encore peu poussée.

L'érythromycine a tout d'abord été considérée comme peu bactéricide et ne donnant pas avec les autres antibiotiques de synergie nette. Coleman, Gunnison et Jawetz concluent en 1952 que des concentrations bactériostatiques ou lentement bactéricides d'érythromycine ou de carbomycine sont antagonistes avec la pénicilline, mais par contre synergiques avec la bacitracine.

En réalité pour Martin et Chabbert cette opinion doit être nuancée. Hagt et Findland montrent qu'un pouvoir bactéricide net s'exerce vis-à-vis du streptocoque et du staphylocoque et il semble bien que ses associations avec les antibiotiques anciens soient favorables dans un assez grand nombre de cas.

Sur 27 souches et notamment sur des staphylocoques producteurs de pénicillinase, Martin note une synergie très fréquente avec la pénicilline, probablement en empêchant la production de l'enzyme inhibitrice. De même le couple érythromycine-streptomycine est souvent favorable. Cependant ces effets ne sont jamais très spectaculaires. On sait par ailleurs la facilité avec laquelle on obtient, pour l'érythromycine, in vitro, des résistances acquises. Peut-être la prise en association pourra-t-elle y palier ?

Par contre, sur 6 souches de staphylocoques, Martin a relevé une très importante synergie avec la bacitracine, et ceci dans les zones de concentration humorale des 2 antibiotiques. Ainsi donc l'érythromycine semble présenter une position intermédiaire entre les groupes I et II. Elle est susceptible de donner des effets favorables en association.

L'action synergique de la bacitracine a aussi été retenue avec la pénicilline (Friedberg sur le streptocoque, Jawetz sur les staphylocoques pathogènes). Mais son emploi par voie générale reste délicat, obligeant à une surveillance attentive de sa néphrotoxicité et posant le problème d'algies très pénibles au point de piqûres.

De même la néomycine et la polymyxine B montrent un effet synergique avec la streptomycine, l'auréomycine, la terramycine (Jawetz, Coleman). Mais leur toxicité rénale et nerveuse les font encore réserver à des cas exceptionnels.

ETUDE IN VIVO DES ASSOCIATIONS

Aborder l'étude des associations in vivo, c'est aussitôt se heurter aux problèmes que l'on va rencontrer en clinique : différence de diffusion et d'atteinte du siège de l'infection — ordre d'administration des produits antibactériens — durée du traitement.

Cependant les recherches effectuées chez l'animal sont peu nombreuses et apportent peu de renseignements.

La question de la diffusion est évidemment compliquée du fait de la présence de plusieurs antibiotiques, l'association n'étant efficace que si une quantité suffisante de chacun de ses constituants se présente au niveau des lésions. Aussi les données du laboratoire se vérifieront surtout dans les septicémies. Pour les atteintes osseuses, pleurales, biliaires, on ne peut avoir de certitude.

Pour les méningites, il faudra savoir s'adresser à des produits qui franchissent facilement la barrière méningée et ceci d'autant mieux qu'elle est enflammée. Les sulfamides, la chloromycétine, la pénicilline doivent donc théoriquement être préférés. Cependant Bliss, Warth et Long notent un antagonisme pénicilline chloromycétine sur le pneumocoque.

L'ordre d'administration avait déjà été reconnu comme important par Monnier vis-à-vis des staphylocoques pénicillino-résistants, qu'un traitement préalable à l'aureomycine rendait inaptes à sécréter une pénicillinase. Lamenssens et Boyer montrent que chez la souris infectée par un streptocoque, les résultats sont favorables si la pénicilline est injectée en même temps que la streptomycine ou si le traitement débute par la streptomycine, alors que, en alternant les injections ou en commençant par pénicil-

line seule, l'efficacité de la thérapeutique est notablement diminuée.

Bartell a étudié l'action du couple pénicilline + auréomycine dans l'infection expérimentale de la souris à *D. pneumoniae*. Si l'on considère le nombre de germes présents dans le sang des animaux infectés, on constate un antagonisme net entre auréomycine et pénicilline. Si l'auréomycine est injectée avant la pénicilline, l'action de l'association se rapproche de celle de l'auréomycine employée seule. De même pour la pénicilline. Mais cet antagonisme n'est que temporaire et disparaît dans les 5 à 6 premières heures.

Aussi, en considérant le nombre de survies des animaux, Bartell constate que l'association simultanée donne plus de survies que chaque antibiotique isolé. De plus, si la pénicilline est injectée 4 heures avant l'auréomycine, le nombre de survies est doublé. Si l'auréomycine est donnée 4 heures avant, les résultats sont moins favorables qu'avec l'auréomycine seule.

Faut-il donc, avec Alexander, conseiller dans le traitement des méningites l'administration de la pénicilline 3 heures avant celle des antibiotiques bactériostatiques ? Il ne semble pas que les résultats de la clinique nous y engagent.

La durée du traitement joue encore un rôle important. Nous venons de voir avec Bartell un antagonisme auréomycine pénicilline qui disparaît en quelques heures d'action commune. Jawetz et Gunnison notent également un antagonisme pénicilline chloromycétine vis-à-vis de l'entérocoque pendant 48 heures : antagonisme qui fait place ensuite peu à peu à une véritable synergie.

Dans l'ensemble donc les travaux *in vivo* ne font que renforcer l'impression apportée par l'étude *in vitro* :

— L'association pénicilline streptomycine est à nouveau mise en vedette, en particulier par Bliss, Warth et Long, dans l'infection expérimentale de la souris ;

— Mais lorsque l'on aborde les groupes d'antibiotiques

I et II réunis, les effets sont difficiles à cataloguer : synergie pénicilline auréomycine vis-à-vis de l'infection à *D. pneumoniae* — antagonisme dans l'infection à streptocoque — synergie pénicilline terramycine pour le pneumocoque — mais action variable envers le streptocoque — effet minime et parfois même antagonisme de pénicilline chloromycétine. Par contre, les associations streptomycine avec chloromycétine, auréomycine, terramycine, seraient toujours additives ou synergiques, mais jamais antagonistes. En ce qui concerne l'infection à streptocoque, l'association auréomycine streptomycine est inefficace, au contraire, chloromycétine + auréomycine est synergique.

Enfin le couple pénicilline sulfamide serait nettement synergique pour Shlaes et Volini.

Un fait cependant se dégage : le caractère assez exceptionnel d'un véritable antagonisme *in vivo*. On verra qu'en clinique cette opinion s'affirme avec plus de netteté encore.

Enfin l'influence du facteur temps est importante et explique, semble-t-il, les divergences notées entre les résultats *in vivo* et *in vitro*. Il paraît bien que le contact plus constant et prolongé obtenu par l'apport régulier de l'antibiotique *in vivo* et en clinique ne puisse que donner de meilleurs résultats.

En effet, on peut admettre qu'il existe une réelle consommation d'antibiotique par les bactéries *in vitro* gênant une imprégnation prolongée par le médicament dont l'action perd ainsi de son efficacité.

MECANISME D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES

Nombre de théories ont été proposées pour expliquer les phénomènes de synergie ou d'antagonisme présentés par une association d'antibiotiques.

Les phénomènes d'addition ne posaient pas de problèmes, puisque restant l'équivalent d'une augmentation de dose de l'un des composants.

Mais vis-à-vis de la synergie, les explications sont moins satisfaisantes. On a parlé de la formation d'un corps nouveau possédant des propriétés particulières, mais aucune recherche n'en apporta la preuve, et dans une association favorable avec la chloromycétine, son remplacement par un isomère inactif détruit toute synergie.

On a pensé qu'un des antibiotiques venait modifier la surface du germe et permettre ainsi une meilleure pénétration de l'autre agent. Mais la pénicilline radioactive ne pénètre pas mieux après action de la streptomycine.

Monnier a pu expliquer l'action préparatrice de l'auréomycine sur les souches de staphylocoques produisant une pénicillinase, rendues ainsi sensibles à la pénicilline. Mais il ne peut lui-même préciser s'il s'agit d'une action directe et limitée de l'auréomycine ou s'il s'agit au contraire de la suppression d'un caractère bactérien, suppression maintenue à travers les générations.

Les phénomènes d'antagonisme sont aussi complexes à élucider.

Bartell, étudiant la synergie pénicilline auréomycine dans l'infection expérimentale de la souris à *D. pneumoniae* et découvrant l'importance de l'administration distincte des deux éléments de l'association, produisant soit synergie, soit antagonisme, estime que le premier admi-

nistré ne détruit qu'un certain nombre de germes ; puis le second s'attaque à ceux survivants. Lorsque les deux antibiotiques sont administrés simultanément, chacun d'eux, actif sur une partie seulement des germes, disperse son action ; d'où, pendant la période d'antagonisme, une perte de chaque antibiotique qui est éliminé en partie, produisant ce ralentissement de l'effet qui retrouve ultérieurement son caractère synergique.

Garrod, quant à lui, expliquait l'antagonisme pénicilline sulfamide qu'il observait durant leurs premières heures de contact par le fait que la pénicilline n'agit que sur les germes en multiplication, alors que les sulfamides empêchent cette division. De leur côté, les sulfamides ayant un effet proportionnel au nombre de germes en présence, étaient gênés par la pénicilline.

En fait, le contact prolongé de ces deux éléments donnait secondairement une synergie. On a voulu étendre cette explication aux phénomènes d'antagonisme des antibiotiques du groupe II par leur action bactériostatique vis-à-vis de ceux du groupe I, qui agissent sur les germes en voie de multiplication active.

Mais cette théorie ne peut être valable, étant donné les exceptions relevées, formelles et très nombreuses.

Pour expliquer l'antagonisme, on peut envisager alors avec Sedallian et Bertoye un rôle direct de l'association sur les différentes étapes du métabolisme microbien :

« Soit un micro-organisme qui utilise un processus métabolique A-B-C-D : l'antibiotique efficace peut bloquer entre C et D, avec accumulation de C qui est toxique et détermine une disparition rapide des germes. Si on bloque les étapes précédentes, C est diminué et interfère avec l'action optima de l'antibiotique efficace. Si le produit qui donne l'antagonisme est mis en trop grande quantité, on ne peut plus observer les effets d'interférences, le processus métabolique étant arrêté trop tôt pour que le premier antibiotique ait une action ».

On se rapproche ainsi de la théorie formulée par l'école

de Jawetz : les bactéries, attaquées sur deux fronts par des antibiotiques ayant des modes d'action différents, sont détruites plus rapidement.

Mais une autre hypothèse est avancée. Chaque antibiotique agit sur un certain nombre de germes. Le second élément du couple va atteindre ceux qui n'ont pas été touchés par le premier. C'est par l'action sur les « persisters » et sur les résistants que s'explique alors l'action synergique d'une association. Klein et Schorr pensent que sont synergiques les paires composées d'antibiotiques auxquels le germe considéré devient facilement résistant et indifférentes ou antagonistes les paires d'antibiotiques auxquels le germe ne devient pas résistant. Ceci se rapprocherait des résultats que nous avons obtenus dans notre étude *in vitro* des couples d'antibiotiques inefficaces lorsque pris isolément.

Il semble bien qu'aucune de ces hypothèses ne soit pleinement vérifiée, et il est très probable qu'aucune n'exclue entièrement l'autre. Plusieurs processus doivent jouer et s'ajouter. Beaucoup d'inconnus subsistent encore.

LES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES EN CLINIQUE

Nous venons d'étudier ce que le laboratoire apporte à la connaissance des associations, et dans quelle mesure les données qu'il permet d'obtenir sur un germe déterminé peuvent être utilisées au lit du malade.

Essayons maintenant de faire le point de ce que l'on peut attendre de ces associations en clinique.

En effet, les travaux pratiqués *in vivo* et *in vitro* ont surtout été suscités par le désir d'obtention d'une synergie. Et c'est bien à une bactéricidie plus intense et plus rapide que tendent les thérapeutiques couplées qui ont ainsi réalisé leurs succès les plus spectaculaires.

Mais il semble bien qu'elles possèdent d'autres avantages. Aussi nous étudierons successivement le rôle des associations vis-à-vis des effets nocifs produits par les antibiotiques eux-mêmes. Nous traiterons ensuite de leur emploi dans les infections graves, puis dans celles dont on ne peut cultiver le germe et partant établir son antibiogramme.

A. — LES ASSOCIATIONS ET LES INCONVENIENTS DUS AUX ANTIBIOTIQUES

Voyons tour à tour le rôle des associations dans la prévention des effets toxiques des antibiotiques, vis-à-vis de la flore microbienne et des risques de surinfection, enfin et surtout devant le problème capital de la résistance des germes aux antibactériens.

I. — PRÉVENTION DES EFFETS TOXIQUES

Parler d'effets toxiques dus aux antibiotiques étonne peut-être. Cependant ils existent, bien que noyés au milieu des innombrables cas d'excellente tolérance révélés par un emploi de plus en plus étendu et partant de moins en moins contrôlé par le médecin.

Nous donnerons la première place à la streptomycine : c'est l'atteinte cochléo-vestibulaire qui fut notée par un nombre considérable de publications. Si le rôle de la voie d'introduction est important dans les modalités de déclenchement des accidents avec le maximum pour la voie intrarachidienne, si celui de la susceptibilité individuelle est variable, c'est au facteur dose que revient la première place. Mollaret et Bastin citent un traitement de 200 jours entraînant une atteinte de 94 % avec une dose de 2 gr., contre une atteinte de 29 % seulement avec une dose de 1 gr. Cependant, même si les doses sont modestes, le risque subsiste en cas de traitement prolongé et Debré déclare la surdité très fréquente si le traitement dépasse 7 à 8 mois.

Facteur dose également déterminant vis-à-vis des accidents sanguins de la chloromycétine : c'est une atteinte

plus ou moins totale de la moëlle osseuse allant de l'anémie simple nutritionnelle normochrome ou hypochrome jusqu'à l'anémie aplastique et l'agranulocytose. Si le rôle d'une carence par atteinte de la flore microbienne intestinale a été discuté, il semble bien que ce soit un effet toxique vrai dû au radical nitrobenzène figurant dans la formule de la chloromycétine.

Les accidents hépatiques de l'aureomycine et terramycine sont discrets. Mais la néphrotoxicité et neurotoxicité de la néomycine, bacitracine et polymyxine sont telles qu'elles contre-indiquent souvent l'emploi de ces produits d'efficacité cependant remarquable par ailleurs.

C'est dans la prévention de cette toxicité que les associations vont jouer un rôle important. D'après la définition même du mot synergie, on pourra, en intégrant l'élément toxique dans un couple efficace, facilement en diminuer les doses et obtenir cependant une action suffisante. Bien plus, une bactéricidie plus rapide, plus importante, permettra souvent d'écourter le traitement. Aucun exemple n'est plus net que celui de la streptomycine, l'un des agents les plus toxiques, qui, employé en association avec l'isoniazide, a permis de réaliser des guérisons spectaculaires de méningites bacillaires en un temps suffisamment court pour éviter les accidents cochléo-vestibulaires.

De même la littérature américaine et en particulier Loughlin et Price rapportent plusieurs observations d'affections diverses ou de septicémies où, toute la thérapeutique classique étant inefficace, la guérison ne fut obtenue que par la polymyxine ou la bacitracine qui, prises en association avec la streptomycine, avaient pu jouer leur rôle déterminant à des doses suffisamment faibles pour éviter les accidents graves qui auraient pu contraindre à l'arrêt thérapeutique.

Reste la pénicilline. Pratiquement elle doit être considérée comme véritablement atoxique et les doses énormes utilisées fréquemment le prouvent. Cependant nous retiendrons un fait : son administration par voie intrarachi-

dienne est responsable d'accidents fréquents bien notés par Debré et par Monnet dans leurs études sur le traitement des méningites suppurées. Là encore l'emploi de corps en association a permis le rejet presque total de la voie intra-thécale. Dans le traitement de la méningite bacillaire, on commence du reste à diminuer les doses de streptomycine intrarachidienne grâce à l'adjonction de l'isoniazide, à double fin : éviter les accidents thérapeutiques, et aussi pour la plus grande joie des malades, facteur qui ici n'est pas à négliger.

II. — ACTION SUR LES MODIFICATIONS DE LA FLORE MICROBIENNE ET LES RISQUES DE SURINFECTION

Qu'il s'agisse de modifications locales ou à distance, elles constituent un problème important de l'antibiothérapie ; une partie des germes qui constituent la flore normale des secteurs cutané ou digestif est détruite et remplacée parfois par la pullulation de la souche spécialement résistante.

Cette question des surinfections retiendra uniquement notre attention, car elle peut avoir de graves conséquences. On assiste assez souvent au développement d'infections à *Proteus* ou à *Pseudomonas* (Yow E.-M., Burdin). Cependant l'entérococolite cholériforme à staphylocoque paraît bien la complication la plus redoutée des traitements antibiotiques. Nombre de cas mortels sont publiés. Janbon et Bertrand incriminent surtout les agents à large spectre d'action et particulièrement l'oxytétracycline.

Cependant Fairlie et Kendall rapportent 5 cas de diarrhée staphylococcique, dont 3 mortels au cours de traitements post-opératoires prophylactiques par l'association pénicilline-streptomycine. On pourrait craindre que l'emploi des associations ne favorise l'éclosion de ces accidents, du fait de leur plus vaste champ d'action antibactérien. Cependant nous n'avons pu relever d'autres publications à ce sujet.

C'est encore à une autre association que l'on fera appel pour y remédier : celle de l'érythromycine ou plus accessoirement de néomycine. Haight et Findland publient des résultats très appréciables avec 13 malades guéris par l'érythromycine, contre 7 cas non traités et mortels. Cependant cette thérapeutique n'est sans doute que bien passagère, bénéficiant de la sensibilité actuelle des souches de staphylocoque vis-à-vis de l'érythromycine. On peut craindre que cela ne soit pas de longue durée. Pestel a proposé récemment l'emploi de sulfaguanidine, qui serait très efficace dans les accidents cholériformes dus aux antibiotiques administrés par voie buccale.

Les surinfections par les mycoses sont beaucoup plus rares, surtout représentées par le *Candida Albicans*. Leur mode d'apparition au cours de l'antibiothérapie est encore discutée. C'est à la mycostatine que l'on aura recours dans ces accidents toujours graves.

III. — RÔLE SUR LA RÉSISTANCE DES BACTÉRIES

1. *Résistance naturelle et résistance acquise.*

Le problème de la résistance microbienne aux antibiotiques fut soulevé dès leur arrivée dans l'arsenal thérapeutique et il n'a fait qu'augmenter d'importance depuis, car, à mesure que de nouveaux agents étaient découverts, de nouvelles souches perdaient leur sensibilité vis-à-vis d'eux.

L'existence d'espèces microbiennes résistantes traduit simplement la notion banale du spectre de l'antibiotique en cause, englobant ou non le germe, et de fait on peut ainsi définir ce que l'on appelle :

— Souche naturellement résistante : ce sont des germes ayant d'emblée les possibilités de résister à l'action de l'antibiotique. On a du reste montré qu'il existait des souches sulfamidorésistantes et pénicillorésistantes, bien qu'elles aient été isolées avant la découverte de ces anti-

microbiens, ce qui établit sans conteste la notion de résistance naturelle.

Mais il existe aussi une résistance acquise donnant des :

— Souches artificiellement résistantes : à partir d'une culture pure, sensible à un antibiotique, il est très généralement possible *in vitro* d'obtenir en un temps plus ou moins long et avec une facilité variable une culture devenue résistante à l'antibiotique considéré.

Dans certains cas, c'est très rapidement que se produisent ces modifications de la résistance, cette « émergence de la résistance », ainsi que disent les auteurs anglo-américains, pour bien préciser que cette évolution se rapporte non pas à un individu microbien, mais bien à une population d'individus perpétuellement changeants. On l'appelle alors résistance acquise type streptomycine.

Parfois au contraire les cultures résistantes ne sont obtenues qu'au prix de passages répétés en présence d'une grande quantité d'antibiotique. C'est alors la résistance type pénicilline.

Le premier type se rencontre pour le bacille de Koch, le staphylocoque vis-à-vis de la streptomycine ; le second pour la pénicilline, l'auréomycine, la terramycine, l'érythromycine, la carbomycine.

L'explication de tous ces phénomènes n'a pu encore être donnée de façon précise et on ne peut qu'avancer des théories de mutation sélection ou d'adaptation individuelle sur lesquelles nous ne pouvons insister ici.

Enfin cette résistance parfois sortira de son cadre traditionnel et donnera des souches dépendantes, c'est-à-dire ne pouvant se développer qu'en présence de l'antibiotique. On a ainsi isolé des souches de staphylocoque pénicillo-dépendantes, de bacille de Koch streptomycodépendantes.

De toute façon, ces faits ont une équivalence rigoureuse en clinique. En effet, une infection d'abord favorablement influencée par l'antibiothérapie va pouvoir ensuite y devenir rebelle. Ce sera parfois dû à la présence initiale, accompagnant la souche sensible, d'une souche naturel-

lement résistante qui ne sera révélée que secondairement.

Parfois encore une surinfection se produira avec un germe lui aussi naturellement résistant et ceci sera fréquent en milieu hospitalier.

Mais souvent on assiste à l'apparition de résistance pour une souche pure, sans mélange initial, ni surinfection. Par exemple, il est fréquent de rencontrer un malade tuberculeux pulmonaire s'améliorant en début de traitement, puis qui, secondairement, s'aggrave malgré la poursuite de la streptomycine. Or les germes trouvés dans l'expectoration au début étaient sensibles et ceux trouvés ultérieurement résistants. De plus, les souches de bacilles de Koch naturellement résistants sont exceptionnelles. C'est donc bien que la population microbienne a acquis une nouvelle propriété.

L'émergence de la résistance a du reste été observée en clinique dans d'autres conditions que la tuberculose. Elle est habituelle dans toutes les affections demandant un traitement un peu prolongé : staphylococcie, endocardite subaiguë, infection urinaire.

Speck et Jawetz ont montré que cette émergence était en raison inverse de l'efficacité thérapeutique et qu'elle ne se rencontrait pratiquement pas quand l'infection pouvait être rapidement jugulée.

Comment donc limiter ce phénomène en clinique ?

Maurice Welsch énonce ainsi les règles de conduite qui s'imposent :

- Eviter tout usage abusif des antibiotiques ;
- Utiliser un agent adéquat amenant une stérilisation aussi rapide que possible ;
- Arrêter dès que l'évolution clinique le permet l'administration des antibiotiques.

Pour ce faire, on eut recours aux associations thérapeutiques. Cette pratique, dit Maurice Welsch, « a été couronnée de succès remarquables dans certains cas et en particulier en phtisiologie ».

Le rôle de l'association streptomycine et acide para-amino-

benzoïque fut rapidement noté et l'arrivée de l'isoniazide fit aussitôt espérer le même résultat sur l'isorésistance. Les recherches entreprises par le Medical Research Council, par Et. Bernard, au dernier Congrès de la Tuberculose, sont venues confirmer les premiers résultats. L'association à l'isoniazide de streptomycine ou de P.A.S. produit une moins grande fréquence et un plus grand retard dans l'apparition de l'isorésistance. Levi-Valensi et Molina ont étudié un nombre de 85 malades traités par les associations et ont trouvé un net avantage sur le traitement à l'isoniazide seul. Ils pensent en particulier que c'est le P.A.S. qui semble exercer la meilleure action dans la prévention de la résistance.

Quelques auteurs récemment ont voulu remettre en question l'intérêt des associations : tout d'abord en avançant l'argument de la mise en réserve d'un antibiotique non utilisé pour un éventuel traitement ultérieur. Hobby et ses collaborateurs ont montré d'autre part, *in vitro*, que l'association streptomycine isoniazide n'excluait pas l'apparition de résistance, mais la retardait seulement. Enfin des publications récentes font état de l'incidence de la résistance sur la virulence des germes. Le fait d'être résistant à l'isoniazide ou à la streptomycine amène une diminution considérable de la virulence et plusieurs études ont vérifié ces résultats sur le cobaye.

Pour d'autres auteurs, cette avirulence serait moins le fait de leur résistance que de leur imprégnation par l'antibiotique.

De toute façon l'intérêt de la thérapeutique associée en tuberculose pulmonaire n'est plus à démontrer. Elle se vérifie encore pour la conduite du traitement de la méningite bacillaire et il semble bien que le rôle des associations dans la prévention de la résistance des germes ait joué une grande part dans leur succès. Nous citerons ici la statistique récente de Ramos et Torres-Marty, qui traitent leurs méningites bacillaires chez l'enfant uniquement par l'isoniazide et à doses considérables. Ils ont eu 48,8 % de

décès sur leurs 7 cas de moins de 2 ans et 11 % sur les 36 cas de plus de 2 ans. Dans l'ensemble, 16,2 % de décès. Il semble bien que les résultats du traitement associé soient supérieurs.

Que penser maintenant de cette action vis-à-vis des germes autres que le bacille de Koch ?

Les recherches ont été moins nombreuses et le rôle des associations apparaît avec moins de netteté, quoiqu'encore très manifeste.

Findland et Wilcox, après étude sur 8 souches de staphylocoques producteurs de coagulase et de pénicilline, mais sensibles à la streptomycine et érythromycine, constatent un retard d'apparition de la résistance à l'un des éléments de l'association, à condition que chaque antibiotique exerce une action inhibitrice sur les germes. De même Purcell, Wright et Findland, travaillant sur 7 souches de staphylocoques dorés et une souche d'entérocoque vis-à-vis de l'association pénicilline érythromycine, confirment eux aussi le retard d'apparition de la résistance.

Ainsi donc l'utilisation d'antibiotiques en association a été fréquemment préconisée comme mesure capable de retarder l'apparition d'une résistance et si son efficacité n'est qu'incertaine vis-à-vis des souches naturellement résistantes, elle est pleinement démontrée dans le cas de résistance acquise.

2. *Résistance croisée.*

Si la notion de résistance acquise possède une importance considérable en bactériologie, il est une autre notion que les travaux modernes ont apportée et qui elle aussi est capitale. Une souche bactérienne devenue résistante à un antibiotique peut, de ce fait, présenter une sensibilité modifiée vis-à-vis d'un ou de plusieurs agents antimicrobiens différents du premier. Cette modification peut se manifester dans le sens d'un accroissement de la sensibilité, mais surtout dans le sens d'une augmentation de la résistance. C'est de « cette résistance croisée » que nous

voulons traiter maintenant. On peut donc la définir avec Monnier et Quercy comme une diminution de la sensibilité d'une souche bactérienne à un antibiotique par suite de l'exposition du germe à un agent antibactérien différent, vis-à-vis duquel il a acquis une résistance directe.

Comment se présente cette résistance croisée par rapport aux différents antibiotiques ?

Elle est constante entre l'auréomycine, la terramycine et la tétracycline. Elle existe mais moins nettement entre ces corps et la chloromycétine sauf pour les germes cocci gram-positifs qui deviennent difficilement résistants à la chloromycétine.

La streptomycine ne présente pas de résistance croisée avec les éléments précédemment cités non plus qu'avec la pénicilline ou l'érythromycine. Par contre on note une résistance croisée avec la néomycine exception faite vis-à-vis des staphylocoques.

L'érythromycine de même ne présente ce phénomène qu'avec la carbomycine, et vis-à-vis des autres antibiotiques on observerait plutôt une augmentation de la sensibilité.

La pénicilline ne présente encore aucune résistance croisée avec aucun des antibiotiques usuels. Au contraire il arrive souvent que la sensibilité à la pénicilline soit augmentée, après résistance acquise à un autre antibactérien (Andrieu, Monnier, Quercy).

Enfin bacitracine et polymyxine semblent elles aussi ne pas connaître ce phénomène.

Les travaux de Kapainen, Wright, Purcell, Andrieu, ont précisé expérimentalement l'intérêt de l'emploi d'une antibiothérapie associée, pour éviter le développement de résistance bactérienne.

En effet, il est logique, pour éviter le développement de la résistance d'une souche à un antibiotique, d'associer un deuxième agent capable d'inhiber la croissance des variants-résistants du premier, c'est-à-dire tel que le germe

en cause ne puisse présenter vis-à-vis de lui aucune résistance croisée.

D'où l'intérêt d'associer seulement des éléments ne présentant pas de phénomènes de résistance croisée réciproque.

C'est ainsi qu'Andrieu étudie les souches de staphylocoques exposés à l'association auréomycine + terramycine et qui présentent une résistance élevée à ce couple d'antibiotiques. Or son taux est égal ou même supérieur à celui de la résistance directe obtenue en présence d'un seul de ces antibiotiques.

Il existe en effet une résistance croisée constante élevée et réciproque entre auréomycine et terramycine.

Il est probable que des phénomènes du même ordre se retrouveraient avec des associations du genre de :

streptomycine + néomycine ;
terramycine + tétracycline ;
érythromycine + carbomycine ;
auréomycine + terramycine.

On peut donc conclure avec Monnier et Quercy que les associations de 2 antibiotiques présentant vis-à-vis de la souche en cause une résistance croisée, sont à déconseiller, même si la recherche du pouvoir bactéricide ou bactériostatique ne montre pas d'effet antagoniste immédiat.

Inversement l'association de 2 antibiotiques agissant indépendamment aura toujours une action favorable pour retarder ou empêcher l'apparition de la résistance bactérienne.

L'association pénicilline streptomycine, qui constitue le couple synergique par excellence, retarde par ailleurs indiscutablement le développement de la résistance acquise ; or aucune résistance croisée n'existe entre ces deux éléments. De même le couple pénicilline + chloromycétine, classiquement antagoniste pour Jawetz, a été trouvé assez souvent synergique et en particulier par Chabbert sur le staphylocoque. Là encore il n'existe pas de résistance croisée entre pénicilline et chloromycétine,

mais au contraire on note une augmentation de sensibilité à la pénicilline après exposition à la chloromycétine.

L'association streptomycine + érythromycine est encore plus intéressante, puisque la résistance acquise avec chacun de ces deux antibiotiques est très facile à obtenir. Or il n'existe pas entre eux de résistance croisée. On peut donc conseiller de n'employer ces deux corps qu'en association et exclusivement.

Ainsi donc, en conclusion de ce chapitre étudiant le rôle des associations vis-à-vis de la résistance bactérienne, on doit retenir que leur emploi est devenu une loi en phtisiologie pour la majorité des auteurs. Dans le traitement par la streptomycine, c'est presque une règle absolue et nous citerons encore les travaux de Canetti, qui note après 3 mois de traitement à la streptomycine un taux de résistance de 100 % par lésions positives et de 31 % pour le total des lésions, alors que ce taux passe après antibiothérapie associée à 17 % et 8 %.

Dans la prévention de l'isorésistance, l'aide apportée est plus discrète. Cependant cette isorésistance apparaît à un degré moindre et avec un retard net.

Quant à la conduite du traitement vis-à-vis des autres germes que le bacille de Koch, il peut être intéressant en clinique, pour essayer de résoudre cet inquiétant problème de la résistance des germes, de choisir un traitement associé en conséquence.

En effet, il est rare de se heurter chez le malade à l'apparition d'un germe résistant en cours de traitement et jusque-là la découverte de nouveaux antibiotiques donnait une solution facile à ce problème. Cependant, si cette solution est commode, elle n'est pas prudente, et la fréquence des souches rencontrées vis-à-vis desquelles aucun antibiotique n'est actif doit faire trouver d'autres moyens de lutte.

Aussi le choix d'une thérapeutique doit être guidé par les résultats de l'antibiogramme, mais aussi par le souci de n'associer, si possible, que des corps ne présentant pas

entre eux de phénomènes de résistance croisée, pour la souche considérée.

Si cette règle ne peut être transposée intégralement en clinique, sa généralisation permettrait sans aucun doute de prolonger au maximum l'efficacité d'un antibiotique au lieu d'accepter passivement son caractère éphémère.

B. — LES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES ET LES INFECTIONS GRAVES

Si le rôle des associations en tant que prévention des effets toxiques ou de la résistance bactérienne constitue un avantage indiscutable de leur emploi, mais qui reste cependant basé sur des réalités un peu lointaines pour le clinicien, le traitement des infections graves va leur donner une importance perçue par tous.

En effet, la conduite du traitement d'une endocardite infectieuse, d'une méningite suppurée, d'une staphylococcie, d'une infection à proteus ou à klebsiella pneumoniae, va souvent se heurter à une inefficacité angoissante des antibiotiques courants même les plus récents.

C'est à l'association que l'on fera appel, mais encore faudra-t-il, pour la réaliser, remplir certaines conditions sur lesquelles nous avons déjà insisté dans les chapitres précédents. Il faut obtenir l'identification du germe en cause, qui seule permettra de réaliser au laboratoire l'étude du pouvoir bactériostatique et surtout bactéricide. C'est de son résultat que dépendra le choix de l'association efficace si elle existe.

La littérature abonde en observations qui font état de ces succès et nous allons seulement en présenter un petit nombre.

Tout d'abord un fait : les cas cliniques d'antagonisme sont exceptionnels, ce qui n'est pas pour nous surprendre, car les traitements utilisés ne vont pas à l'encontre des conseils donnés par le laboratoire. Cependant Lepper et Dowling en rapportent un exemple très net. Ils ont traité leurs méningites à pneumocoque suivant deux modes distincts :

— par la pénicilline seule et ils trouvent 30 % de morts sur 43 cas ;

— par la pénicilline à la même dose, mais associée à de l'auréomycine et ils ont 79 % d'exitus sur 14 cas. Or les deux séries de malades étaient entièrement comparables et les 14 derniers malades traités par la pénicilline seule étaient choisis, dans le temps, en alternant avec ceux traités par l'association. C'est donc bien ici un véritable antagonisme clinique, mais sans qu'il y ait, évidemment, une étude correspondante du germe *in vitro*.

Par contre, les observations rapportant le succès clinique d'une antibiothérapie associée, s'appuyant sur une étude du germe *in vitro* ayant décidé du choix de l'association, sont aussi nombreuses que variées.

Dès 1953, Martin rapporte 23 cas, dont 20 endocardites, 1 septicémie à staphylocoque, 2 méningites à staphylocoque, dont la guérison n'a pu être obtenue que par l'association de choix.

Geraci présente 23 malades atteints d'endocardites à streptocoque traités par l'association pénicilline streptomycine et obtient 78 % de guérisons. De plus, dans les cas où l'évolution fut fatale, la mort a été due à une embolie ou à une défaillance cardiaque ou à un infarctus du myocarde.

C'est Robbins et Tompsett qui rapportent 6 septicémies à entérocoque avec 4 guérisons par l'association pénicilline streptomycine, encore que les souches n'aient été étudiées que du point de vue de leur pouvoir bactériostatique.

Siguiet et Welte citent l'histoire d'un homme de 43 ans atteint d'endocardite à entérocoque. Le germe isolé était :

- résistant à la pénicilline ;
- sensible à l'auréomycine et à la chloromycétine ;
- sensible, mais de façon limite, à la streptomycine.

Le traitement institué comporte auréomycine et chloromycétine à la dose de 3 gr. et streptomycine 2 gr.

Aucun résultat n'est obtenu. L'antibiogramme demandé au Dr Chabbert répond :

auréomycine + chloromycétine non bactéricide ;
streptomycine sensible limite ;
pénicilline résistante ;
mais pénicilline + streptomycine bactéricide.

Le traitement institué en conséquence avec 10.000.000 de pénicilline et 2 gr. de streptomycine amène en 30 jours la guérison escomptée.

Bassaleck cite 12 observations de guérison par l'association pénicilline auréomycine, dont 4 endocardites, des abcès du poumon, des septicémies.

Morin et Lafon rapportent deux cas d'endocardite à entérocoques qui, après plusieurs essais de traitement par chloromycétine, pénicilline, terramycine, seules ou associées, n'ont évolué vers la guérison que grâce au couple pénicilline streptomycine, qui était synergique, alors que le germe était résistant à la streptomycine et à 10 U. de pénicilline pris isolément.

Morin et Graveleau ne relèvent par ailleurs qu'un véritable échec sur 20 cas d'endocardites à entérocoque traités par pénicilline streptomycine.

Spittel et Martin ont trouvé de même dans 7 cas de septicémie à proteus l'efficacité de l'association streptomycine et oxytétracycline.

Nous voulons maintenant résumer brièvement le très important travail de Martin, Chabbert et collaborateurs sur le parallélisme entre les résultats cliniques obtenus sur 50 malades et les données correspondantes du laboratoire. Dans les endocardites à entérocoques, ils ont obtenu :

- 8 guérisons rapides par l'association antibiotique la plus bactéricide, alors que, avant son utilisation, plusieurs rechutes successives étaient survenues sous traitement par antibiothérapie associée, mais seulement synergique en bactériostase ;

— 5 guérisons par l'association de choix, mais avec peine, car les doses avaient été insuffisantes au début du traitement ;

— 1 échec qui est à mettre sur le compte d'insuffisance

des doses prescrites, amenant des concentrations humorales très inférieures à celles demandées.

Donc, ici, concordance presque totale entre laboratoire et clinique et surtout valeur incontestable de l'association pénicilline streptomycine pratiquement toujours synergique.

Pour les endocardites à streptocoque, même concordance : 9 fois le germe fut sensible à pénicilline + streptomycine ou à pénicilline seule et deux fois à l'association exclusivement ; 7 fois l'association fut employée et amena chaque fois la guérison.

Martin et Chabbert ont par ailleurs réuni 24 cas de septicémies à staphylocoque, qu'ils ont ainsi classées :

— 6 guérisons rapides avec l'association la plus bactéricide ;

— 6 améliorations nettes suivies de guérisons plus lentes par l'association de choix ;

— 7 échecs prévus par le laboratoire, montrant l'absence d'association efficace, dont 5 cas mortels ;

— 5 cas de discordance entre clinique et laboratoire, dont 4 cas mortels avec l'association théoriquement bactéricide et 1 cas de guérison malgré l'échec in vitro de l'association favorable.

On voit donc ainsi que si la concordance n'est pas absolue, elle est cependant la règle générale. On doit donc faire confiance aux données de l'antibiogramme.

Toutes les combinaisons sont du reste rapportées tour à tour. Ahern et Kirby guérissent une endocardite infectieuse à streptocoque viridans par le couple pénicilline chloromycétine après échec des autres antibiotiques. Le germe in vitro était sensible à 0,20 unité de pénicilline ou à 6,25 γ de chloromycétine, mais seulement à 0,02 unité de pénicilline associée à 0,02 γ de chloromycétine.

Donzelot, Kaufmann et Montouchet obtiennent la guérison d'une endocardite à staphylocoque par la triple association bactéricide in vitro d'auréomycine, de streptomycine et de chloromycétine.

Geraci rapporte un cas de guérison par la combinaison de la streptomycine et de la terramycine, ici encore dans une endocardite infectieuse.

Johnson et Hurst présentent l'observation d'un enfant de 3 ans présentant une endocardite à staphylocoque qui, après avoir résisté au traitement pénicilline streptomycine, se montra sensible à une triple association et la guérison fut obtenue par érythromycine + streptomycine + oxy-tétracycline.

Nous avons nous-même recueilli un certain nombre d'observations, de nature diverse, toutes graves et ne pouvant trouver une aide qu'avec l'antibiothérapie associée.

OBSERVATION N° 1

Obs. Ch.... 11720 (Service du Pr Sédallian).

Septicémie à staphylocoques dont la guérison est réalisée par l'association la plus bactéricide : terramycine érythromycine.

Cet homme de 33 ans faisait depuis 8 ans des furoncles à répétition. Au début de l'année 1953, il présenta un épisode fébrile avec splénomégalie qui céda facilement grâce à un traitement par chloromycétine puis pénicilline.

Fin décembre 1953, il fait une rechute avec température à 40°, splénomégalie. Une hémoculture pratiquée répond :

staphylocoque pathogène avec une sensibilité à :

terramycine, 4 y ;

chloromycétine, 10 y ;

érythromycine, 2,4 y ;

pénicilline, 20 U + streptomycine, 2 y ;

chloromycétine, 20 y + streptomycine, 20 y ;

terramycine, 0,8 y + chloromycétine 10 y ;

terramycine, 1,25 y + érythromycine, 0,30 y.

On commence aussitôt un traitement avec terramycine 3 gr. et érythromycine 3 gr. On découvre chez ce malade un infiltrat sous-claviculaire droit d'origine staphylococcique probable, car les tubages furent négatifs.

Au huitième jour, les hémocultures étaient négatives et au trente-deuxième jour on arrêtait toute thérapeutique.

Mais, 7 jours plus tard, le malade rentrait à nouveau pour une rechute ; les hémocultures montraient encore un staphylocoque pathogène sensible à :

chloromycétine, 10 y ;

auréomycine, 8 y ;

terramycine, 4 y ;

pénicilline + streptomycine : pas synergique ;

terramycine, 1,25 y + érythromycine, 0,30 y : association bactéricide

Le traitement fut repris alors aux doses de :

terramycine, 3 gr. ;

érythromycine, 3 gr.

10 jours plus tard les hémocultures étaient négatives et après 70 jours de thérapeutique on put arrêter tout médicament.

Aucune rechute n'est à signaler depuis.

OBSERVATION N° 2

Obs. Cha... 13420 (Service du Pr Sédallian).

Septicémie à staphylocoque de diagnostic difficile traitée et guérie par l'association synergique conseillée par le laboratoire.

Cet homme de 50 ans avait déjà présenté en 1954 une furonculose trainante. En septembre de la même année, il accuse un épisode d'allure grippale. La température élevée à 40°, les céphalées tenaces, les rachialgies imposent un traitement qui comporte :

— chloromycétine, puis devant son inefficacité, l'association pénicilline-streptomycine. L'état général s'améliore, mais le malade présente brusquement une hémoptysie et on commence un traitement à l'isoniazide (6 comprimés).

Après 18 jours d'évolution, le malade présente trois éclipses cérébrales de 5 à 10 minutes avec parole embarrassée sans autre localisation neurologique.

Fin septembre, le malade entre dans le service du Pr Sédallian.

Son état général est lamentable :

— température à 40° ;

— cachexie ;

— anémie à 2.225.000 ;

— G. B. 18.000 (P. N. : 94 %).

La radiographie pulmonaire montrait dans le champ gauche trois images homogènes, arrondies et juxtaposées évoquant le néoplasme secondaire.

Cependant, un examen attentif montra dans la région pariétale gauche une zone un peu fluctuante, douloureuse ; avec à la radiographie crânienne, une simple zone de décalcification.

Le diagnostic de septicémie à staphylocoque fut porté et confirmé par la ponction de la masse pariétale qui donna :

staphylocoque résistant à la pénicilline ;

sensible à doses limites à terramycine ;

auréomycine ;

streptomycine ;

érythromycine ;

sensible à la chloromycétine ;

pouvoir bactériostatique ;

streptomycine, 2,5 y + chloromycétine, 2,5 y ;

terramycine, 0,60 y + érythromycine, 0,30 y ;

pouvoir bactéricide :

terramycine, 2,5 y + érythromycine, 1,25 y ;

streptomycine, 10 y + chloromycétine, 10 y.

Le traitement institué comporta pendant trois jours chloromycétine 2,50 gr., puis dès la réponse du laboratoire obtenue : à partir du 28 septembre 1954 :

terramycine, 1,50 gr. ;

érythromycine, 1,50 gr.

Dès le 10 octobre 1954, la température était à 37°. Les radiographies pulmonaires montraient la disparition d'une des images rondes et la très nette atténuation des deux autres.

Le 20 octobre 1954, toute image avait disparu et la guérison était définitive.

OBSERVATION N° 3

Obs. Vi... G. 511 (Service du P^r Bernheim).

Dans le décours d'un traitement cortisonique pour chorée un enfant de 10 ans présente une septicémie à staphylocoque rapidement jugulée par l'association pénicilline-chloromycétine.

Ce petit malade avait fait une chorée pour laquelle un traitement cortisonique avait été institué.

Un mois plus tard, on note une poussée de température à 39° avec signes généraux graves, bulles de pemphigus, hématies dans les urines.

Surtout une hémoculture pratiquée donne naissance à un staphylocoque dont l'étude des résistances montrait :

— résistant à tous les antibiotiques, sauf à la pénicilline qui agit au taux de 0,5 unité ;

— seule l'association pénicilline 0,2 unité + chloromycétine 2,5 y est bactéricide.

On institue alors le traitement :

pénicilline : 5 millions d'unités ;

chloromycétine : 1,50 gr.

Rapidement, les hémocultures devenaient négatives et on arrêtait toute thérapeutique au bout de 20 jours.

Il n'y eut pas de rechutes.

OBSERVATION N° 4

Obs. Pal... C. 1885 (Service du Pr Bernheim).

Guérison d'une staphylococcie pulmonaire grave chez un nourrisson de 2 mois par une association synergique.

Cet enfant de 2 mois présenta début avril 1954, une pyodermite signant l'infection staphylococcique qui semblait, comme il est classique, remonter à la période néonatale car il avait déjà fait à la naissance une conjonctivite traînante.

Rapidement apparurent des signes pulmonaires avec dyspnée et à la base gauche discrète opacité à la radioscopie.

Devant l'aggravation de la scène clinique, on fait hospitaliser l'enfant et l'on découvre une adénopathie hilare droite avec une importante image bulleuse de la partie inférieure du poumon droit.

On commence alors un traitement à l'érythromycine (0,10 gr.) en attendant le résultat de l'antibiogramme qu'un prélèvement au niveau d'une lésion cutanée va rendre possible, mais avec un certain retard. Le germe en cause est un staphylocoque vis-à-vis duquel on a :

pénicilline : sans action ;

streptomycine, 6 y ;

auréomycine et terramycine : au delà de 8 y ;

chloromycétine, 6 y ;

érythromycine, 0,1 y.

Les associations :

pénicilline + streptomycine ;

et streptomycine + chloromycétine

étaient synergiques et donnaient 0,01 % de survivants.

Alors que, après une amélioration passagère sous érythromicine, on voyait bientôt s'aggraver les lésions cutanées et surtout au vingtième jour réapparaître un tableau pulmonaire grave avec dyspnée, cyanose, atélectasie du sommet pulmonaire gauche et ombre parenchymateuse à gauche, on réalise en 9 jours de traitement par l'association de choix :

streptomycine, 0,25 gr. ;

chloromycétine, 0,50 gr. ;

une guérison définitive des lésions pulmonaires et cutanées.

Nous ne ferons que citer comme élément de comparaison deux observations de staphylococcies pulmonaires du service du Pr Bernheim. Dans ces deux cas, survenus chez des enfants de 2 mois et 2 mois 1/2, le germe était soit résistant à tous les antibiotiques et leurs associations, soit sensible à une seule association, dont on eut connaissance trop tardivement. L'évolution fut fatale pour l'un et pour l'autre.

OBSERVATION N° 5

Obs. Bo... C. 2090 (Service du Pr Bernheim).

Après drainage chirurgical d'un pyopneumothorax chez un enfant de 9 mois, la guérison n'est obtenue, que lorsque le traitement antibiotique comporte l'association synergique utilisée après échec d'autres thérapeutiques.

Ce petit malade de 9 mois avait présenté une pyodermite puis quinze jours plus tard, une poussée de température à 40° qui avait été étiquetée rhinopharyngite, et pour laquelle on avait commencé un traitement à base d'auréomycine (0,50 gr. par jour).

Brusquement, le 8 juin 1954, l'enfant fait un épisode de dyspnée suraiguë et à l'entrée dans le service on porte le diagnostic de pyopneumothorax. Une pleurotomie est aussitôt pratiquée et on commence :

pénicilline, 2 millions ;

érythromycine, 0,30 gr.

La température cependant ne décroche pas et une nouvelle pleurotomie à minima est pratiquée le 15 juin 1954.

La courbe thermique amorce une légère courbe descendante puis peu à peu ascensionne à 39 pendant 6 jours. La radio-

graphie pulmonaire montre de nombreuses images bulleuses dans le L.I.D.

C'est alors que l'antibiogramme que l'on avait pu réaliser sur le pus prélevé par la deuxième pleurotomie répond :

staphylocoque doré :

- résistant à pénicilline, streptomycine, auréomycine, terramycine, chloromycétine ;
- sensible à l'érythromycine au taux de 0,7 y ;
- l'association pénicilline-chloromycétine est antagoniste ;
- les associations streptomycine + chloromycétine et streptomycine + terramycine sont synergiques et laissent 0,1 % de survivants.

Le 30 juin 1954, on commence aussitôt le traitement :

streptomycine, 0,50 gr. ;
chloromycétine, 0,50 gr.

Le 3 juillet 1954, l'apyrexie est obtenue.

Par la suite, la guérison ne surviendra qu'après un épisode de déshydratation aiguë nécessitant perfusion et cortisone et après nouveau drainage chirurgical pour fistule pulmonaire.

Deux mois plus tard, l'enfant était en excellent état général.

OBSERVATION N° 6

Obs. Car... 2811 (Service du Pr Froment).

Endocardite infectieuse à entérocoque. Après un essai infructueux, on obtient la guérison définitive grâce à l'association bactéricide lorsque les concentrations sanguines réalisées sont suffisantes.

C'est en mars 1954 que débute l'affection qui est authentifiée en mai 1954 par une hémoculture positive et le diagnostic porté est celui d'endocardite infectieuse à entérocoque.

L'antibiogramme donne les renseignements suivants :

a) pouvoir bactériostatique :

pénicilline, 5 U ;
streptomycine, 70 y ;
auréomycine, 70 y ;
terramycine, 70 y ;
chloromycétine, 20 y ;
érythromycine, 2 y.

b) pouvoir bactéricide :

— nul pour :

pénicilline, 10 U ;

streptomycine, 15 y ;
chloromycétine, 15 y ;
auréomycine, 5 y ;
terramycine, 5 y ;
érythromycine, 3 y ;
séquamycine, 4 y ;

— mais l'association pénicilline 3 U + streptomycine 10 y
laisse moins de 0,1 % de survivants.

Les traitements suivants furent entrepris :

— pénicilline 20 millions d'unités + streptomycine 3 gr.
pendant 16 jours : aucun résultat clinique ;

— séquamycine 3 gr. pendant 15 jours : échec ;

— pénicilline 60 millions dont 10 millions en intraveineux
associés à 2 gr. de streptomycine. En 21 jours la guérison est
obtenue de façon définitive.

Ainsi, lorsque les doses furent suffisantes, l'évolution
clinique fut favorable.

OBSERVATION N° 7

Obs. Ca... 2810 (Service du Pr Froment).

*Endocardite infectieuse à entérocoque, guérie par l'associa-
tion bactéricide streptomycine-terramycine après échec des
autres thérapeutiques.*

L'affection débuta en juin 1954, à l'occasion de soins den-
taires par malaise général, asthénie, température lentement
ascendante. L'endocardite est affirmée le 15 août 1954 par
l'apparition des signes cardiaques et surtout d'une hémocul-
ture positive à l'entérocoque.

L'antibiogramme aussitôt demandé permit d'obtenir la sen-
sibilité du germe qui était inhibé par :

du point de vue bactériostatique :

4 U de pénicilline ;
7,5 y de streptomycine ;
26 y d'auréomycine ;
26 y de terramycine ;
16 y de chloromycétine ;
0,3 y d'érythromycine ;
10 U de bacitracine ;
5 y de séquamycine ;

du point de vue bactéricide, l'effet était nul ou partiel pour :

- 10 y de streptomycine ;
 - 5 y de terramycine ou d'auréomycine ;
 - 10 y de séquamycine ;
 - 3 y d'érythromycine ;
- il était total pour :
- 10 U de pénicilline ;
 - 15 y de chloromycétine.

L'association pénicilline-streptomycine et streptomycine-chloromycétine était synergique mais à des doses difficilement atteintes en clinique.

Seule l'association streptomycine 10 y + terramycine 5 y était synergique, laissant moins de 0,01 % de survivants.

Le traitement comporta d'abord :

- érythromycine 4 gr. par jour pendant 15 jours : sans effet ;
- pénicilline 24 millions + streptomycine 2 gr. : sans effet.

On entreprit alors la thérapeutique combinée :

- streptomycine 3 gr. + terramycine 3 gr.

En 24 jours la guérison était obtenue.

OBSERVATION N° 8

Obs. Qu... 11614 (Service du Pr Sédallian).

Endocardite à streptocoque dont la guérison est obtenue simplement par l'utilisation de l'association bactériostatique donnée par l'antibiogramme.

C'est en octobre 1953 que ce jeune homme de 18 ans présente frissons et température qui font commencer un traitement à la chloromycétine. Après une accalmie trompeuse la température remonte et à l'entrée dans le service on découvre un souffle systolique intense en jet de vapeur, piaulant.

Mais les examens sont négatifs :

- hémoculture, A.S.K., F.O., Examen urinaire.

On met le malade au salicylate.

Cependant, 10 jours plus tard, on sent la rate. Si les hémocultures sont toujours négatives, on découvre quelques hématies dans les urines et surtout à trois reprises les urocultures sont positives au streptocoque.

On porte donc le diagnostic d'endocardite infectieuse à

streptocoque dont la sensibilité du point de vue bactériostatique donnait :

- résistance aux 5 antibiotiques classiques ;
- sensible à auréomycine 1,25 y + chloromycétine 1,25 y ;
- sensible à streptomycine 1,25 y + auréomycine 1,25 y.

Après un essai de traitement de trois jours par chloromycétine seule l'association auréomycine 2 gr. et chloromycétine 3 gr. est utilisée pendant 24 jours.

On remplace ultérieurement par streptomycine 3 gr. auréomycine 2 gr. pendant 55 jours. Le souffle systolique disparaît peu à peu et 10 mois plus tard la guérison se maintient toujours.

OBSERVATION N° 9

Obs. Sc... S. 689 (Service du Pr Froment).

Endocardite infectieuse à entérocoque survenue après commissurotomie pour rétrécissement mitral traitée par la triple association pénicilline streptomycine érythromycine.

Chez cette malade de 29 ans, on avait découvert en 1943 un rétrécissement mitral. Bientôt apparurent des crises d'O.A.P. de plus en plus fréquentes, de la dyspnée à l'effort. Aussi, le 19 novembre 1953, on décide une commissurotomie dont les suites furent simples.

Mais début décembre, la température de la malade monte progressivement et une hémoculture montre :

- entérocoque dont la sensibilité donne :
 - streptomycine, sans action ;
 - pénicilline, au delà de 1 unité ;
 - érythromycine, 0,3 y.

Par contre, l'association pénicilline-streptomycine est synergique et laisse moins de 0,01 % de survivants.

Le traitement commence le 14 décembre avec :

- pénicilline, 5 millions ;
- streptomycine, 2 gr. ;
- érythromycine, 2 gr.

Le 22 décembre 1953, devant l'absence d'amélioration on augmente les doses :

- pénicilline, 10 millions en I. M. ;
- puis 12 millions en I. V. ;
- streptomycine, 2 gr.
- érythromyciné, 2 gr.

Lentement la température baisse, l'état général s'améliore.

Les hémocultures deviennent négatives. Le 18 janvier 1954 on peut arrêter tout traitement.

L'association de choix a donc été efficace, cependant l'adjonction d'érythromycine peut faire discuter du rôle respectif des différents antibiotiques utilisés. Aussi nous avons fait étudier secondairement le pouvoir bactéricide de la triple association employée. Il fut trouvé très inférieur au taux noté pour le couple pénicilline streptomycine. De toute façon, cliniquement l'érythromycine n'a nullement gêné le rôle de l'association utile.

OBSERVATION N° 10

Obs. All.. (Service du D^r Tourniaire).

Endocardite infectieuse, à forme septicémique prédominante, à entérocoque.

Le traitement par l'association de choix conseillé par le laboratoire amène une guérison facile.

Le 10 juillet 1954, un accident post-abortum nécessite un curage pratiqué le 17 juillet 1954 chez une femme de 29 ans.

Dès le 26 juillet, la température monte à 40°. Puis apparaissent des douleurs articulaires et précordiales. On découvre un souffle systolique et surtout une hémoculture positive le 14 août 1954 à l'entérocoque.

L'antibiogramme donnait :

pénicilline	}	sans action
streptomycine		
auréomycine		
terramycine		
chloromycétine	}	agissant au delà des doses thérapeutiques.
érythromycine		

pénicilline 10 U (+ streptomycine 10 y = 0,1 % de survivants.

Le traitement institué est le suivant :

- pénicilline : 10 millions en intraveineux pendant 10 jours ;
- puis 10 millions en intramusculaire, pendant 60 jours ;
- streptomycine, 1 gr. pendant 70 jours.

Rapidement les hémocultures devinrent négatives et le 22 octobre 1954 on arrête toute thérapeutique. Le souffle systolique persiste encore. Un mois plus tard la malade était en excellente santé.

Il faut noter que l'association utilisée était la seule thérapeutique antibiotique active d'après l'antibiogramme.

OBSERVATION N° 11

Obs. Du... 3297 (Service du P^r Froment).

Endocardite infectieuse à streptocoque viridans guérie par la triple association pénicilline streptomycine érythromycine.

Le malade était porteur depuis l'âge de 6 ans d'une cardiopathie rhumatismale à type d'insuffisance mitrale.

Fin novembre 1953 apparut une ascension thermique puis bientôt une hémiplegie droite.

Le 28 janvier 1954, une hémoculture poussait et donnait : streptocoque viridans.

Sa sensibilité était pour la :

pénicilline : au delà de 10 U ;

streptomycine : au delà de 10 y ;

érythromycine : au delà de 1 y.

Mais pénicilline 10 U + streptomycine 10 y constituaient une association synergique laissant moins de 0,1 % de survivants.

On commença donc :

pénicilline 16 millions ;

streptomycine, 2 gr.

Au huitième jour, la température restait à grandes oscillations. On ajoute alors au traitement 2 gr. d'érythromycine.

Au cinquième jour, la température est à 37°.

Au trente deuxième jour, on arrête toute thérapeutique.

Cette observation porte évidemment à discussion et on pourrait conclure à une inefficacité de l'association utilisée. En fait, la sensibilité du germe à 10 U. de pénicilline demandait une concentration sanguine difficile à atteindre et peut-être ne l'a-t-elle été qu'imparfaitement avec 16 millions utilisés en intramusculaire. Nous avons étudié la

sensibilité de la triple association : elle était inférieure au couple pénicilline streptomycine, laissant 10 % de survivants.

De toute façon, si l'érythromycine fut utile, elle ne peut pas avoir été seule en cause et ce cas ne peut être classé comme échec des associations.

OBSERVATION N° 12

Obs. Ch... 13431 (Service du Pr Sédallian).

Endocardite infectieuse à staphylocoque chez un homme de 21 ans porteur d'une cardiopathie congénitale. Guérison par l'association érythromycine terramycine.

Ce malade présentait une maladie de Roger bien supportée. Après 4 à 5 jours de céphalées et malaise général il fait une brusque montée thermique et est adressé dans le service du Pr Sédallian pour un syndrome méningé très accusé.

A l'entrée, en effet, son liquide céphalo-rachidien montre une hypercytose nette :

Ele. : 28, dont 50 % de P.N. ;

A. : 0,56 gr. ;

S. : 0,64 gr.

Mais rapidement les signes méningés cèdent et une hémoculture vient apporter la clef du diagnostic en répondant :

— staphylocoque pathogène.

C'est donc une endocardite infectieuse à staphylocoque avec greffe aortique ou sigmoïdienne évoluant sur maladie de Roger.

L'étude de la sensibilité du germe montra :

sensible à la pénicilline ;

limite à la chloromycétine ;

résistant aux autres antibiotiques ;

pouvoir bactériostatique :

terramycine, 0,6 y + érythromycine, 0,3 y ;

streptomycine, 2,5 y + chloromycétine, 2,5 y ;

pénicilline, 0,1 U + chloromycétine, 0,6 y ;

pénicilline, 0,1 U + érythromycine, 0,3 y ;

pouvoir bactéricide :

terramycine, 1,25 y + érythromycine, 0,6 y ;

streptomycine, 10 y + chloromycétine, 10 y ;

pénicilline, 0,1 U + chloromycétine, 0,60 y ;

pénicilline, 0,1 U + érythromycine, 0,3 y.

Après 7 jours d'expectative pendant lesquels le traitement comporta uniquement 3 millions de pénicilline, dès les données du laboratoires connues on commença :

érythromycine 2 gr. + terramycine, 2 gr.

En 10 jours l'apyrexie était obtenue et au bout de 36 jours la thérapeutique était arrêtée.

Le problème infectieux était réglé. Restait seulement le problème cardiaque, le malade ayant fait ultérieurement une défaillance ventriculaire gauche.

OBSERVATION N° 13

Obs. Sav... S. 595 (Service du P^r Froment).

Endocardite infectieuse à entérocoque chez une femme de 27 ans, qui après avoir subi une série de thérapeutiques antibiotiques variées, est mise à l'association synergique in vitro. Malgré l'emploi de doses très suffisantes on se heurte à un échec expliqué par la découverte d'un « phénomène de zone ».

Chez une femme de 27 ans, apparition en 1950, après une appendicectomie d'un épisode de température avec asthénie et arthralgies traité par la pénicilline.

C'est seulement en 1952 après des soins dentaires qu'une nouvelle poussée de température fait pratiquer une hémoculture qui se révèle positive. On porte alors devant les signes cardiaques le diagnostic d'endocardite infectieuse à entérocoque.

Tout en suivant les données fournies par l'antibiogramme, on entreprend plusieurs séries de traitement aboutissant toutes à une rechute : pénicilline, streptomycine, terramycine, puis association chloromycétine + terramycine et streptomycine + terramycine, sans que les prises en associations aient pu être réalisées au laboratoire.

C'est alors que cette étude pratiquée précise que :

— pénicilline 10 U + streptomycine 10 y sont synergiques et laissent moins de 0,1 % de survivants.

On entreprend le traitement correspondant, mais la rechute se produit cependant.

Après qu'une splénectomie ait été réalisée sans plus de succès on reprend le traitement à raison de 60 millions de pénicilline en intraveineux et 2 gr. de streptomycine. On obtenait ainsi une pénicilline allant de 60 à 122 unités.

Cependant, la guérison ne se produisit pas et au printemps

1955, les hémocultures étaient toujours positives et l'état de la malade très précaire.

Cet échec de toutes les thérapeutiques, y compris celle conseillée par l'antibiogramme, et ceci à doses très suffisantes vérifiées par les concentrations humorales, semble pouvoir être expliqué grâce à l'étude du sérum de la malade, pratiquée par le Dr Carraz, qui a mis en évidence un phénomène de zone caractéristique.

Ce phénomène fut décrit pour la première fois pour les antibiotiques par Eagle et Musselman, qui le réalisent dans l'action de la pénicilline vis-à-vis de certaines souches d'entérocoques et de staphylocoques dorés :

« Certains antibiotiques ont un pouvoir bactéricide moindre à haute concentration qu'à basse concentration, ce qui met en évidence une zone où, paradoxalement, l'antibiotique actif jusque-là ne l'est plus. C'est le " phénomène de zone " ».

Eagle a voulu l'expliquer par le fait que la pénicilline à basse concentration agit peu, permettant l'accumulation d'un produit de métabolisme intermédiaire et toxique. Au contraire, à haute concentration, l'action, plus puissante, touche les différents éléments de ce métabolisme à un stade plus précoce, évitant ainsi l'accumulation du produit toxique et partant supprimant l'action antibactérienne.

Mais alors pourquoi ce phénomène est-il si rare ? Il reste évidemment encore beaucoup d'inconnus.

Chez notre malade, à trois reprises, alors que le traitement comprenait 60 millions de pénicilline et 2 gr. de streptomycine, avec une pénicillémie de 60 à 122 unités, un phénomène de zone fut observé sur son sérum. La méthode utilisée fut une technique de dilution en bouillon. Une galerie futensemencée avec l'entérocoque provenant de la malade et une avec une culture de staphylocoque Heatley. Par rapport aux dilutions successives du sérum de la malade, on obtenait :

Après 18 heures d'étuve pour le pouvoir bactériostatique :

staphylocoque	pousse		pas de pousse		pousse
Heatley	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{4,096}$	$\frac{1}{8192}$
entérocoque	pousse		pas de pousse		pousse
	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{64}$	$\frac{1}{128}$

Après 48 heures d'étuve, le pouvoir bactéricide donne :

staphylocoque	pousse		pas de pousse		pousse
Heatley	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{256}$	$\frac{1}{512}$
entérocoque	pousse		pas de pousse		pousse
	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{32}$	$\frac{1}{64}$

Ainsi donc la zone de bactéricidie de ce sérum était considérablement réduite et partant les doses pratiquées, trop fortes ou trop faibles, n'avaient aucune chance d'être efficaces.

Ce phénomène de zone ne semble pas avoir été jamais noté en clinique. Nous l'avons découvert vis-à-vis d'une association d'antibiotiques, mais nous ne pouvons absolument rien conclure d'un seul exemple.

Garrod a étudié des entérocoques qui présentaient tous deux un phénomène de zone vis-à-vis de la pénicilline seule. Or en employant l'association pénicilline streptomycine, il ne la retrouve qu'avec une seule souche. Il ne semble donc pas que l'association soit dans notre observation responsable et de toute façon, en clinique, ce phénomène est exceptionnel, causé sans doute par des propriétés spéciales du sérum du malade, propriétés qui demanderaient à être étudiées plus à fond.

Cet échec ne peut donc pas être mis sur le compte d'une inefficacité de l'association conseillée par l'antibiogramme.

OBSERVATION N° 14

Obs. Du... 13423 (Service du P^r Sédallian).

Septicémie à entérobactérie du genre klebsiella qui, après avoir semblé réagir favorablement à l'association la plus active mais seulement du point de vue bactériostatique, présente une évolution fatale par complications pulmonaires et hémoptysie.

Cet homme de 58 ans, éthylique avec zoopsies, insomnies, diabétique depuis 1948, et ne suivant aucun traitement à partir de 1950, présenta brusquement le 18 septembre 1954 une température à 40° sans aucun prodrome. Les hémocultures furent négatives et le traitement comporta successivement :

chloromycétine : 2 jours ;

pénicilline + streptomycine : 5 jours ;

auréomycine : 3 jours.

L'état reste sans changement.

Le 1^{er} octobre 1954, à l'entrée dans le service du P^r Sédallian, le malade se présente avec un véritable tymphos :

G. R. : 4.100.000 ;

G. B. : 18.000, P.N. 80 % ;

glycémie : 2,73 gr. ;

glycosurie : 36 gr. par jour. Albuminurie : 1,20 gr. ;

cytologie urinaire : cylindres granuleux.

Examen pulmonaire : négatif :

sérodiagnostic

malte

T.A.B.

ornithose

} négatif

antistreptokinase : 4 fois le taux normal.

On commence : solumedine : 2 gr. pendant 12 jours ;

— puis devant la gravité de son état :

pénicilline 3 millions + streptomycine 2 gr.

L'évolution reste désespérée.

C'est alors qu'une hémoculture est positive le 18 octobre 1954.

Le germe isolé, un klebsiella, fut étudié :

résistant à tous les antibiotiques ;

pouvoir bactéricide :

chloromycétine + terramycine : plus de 20 y ;

pouvoir bactériostatique :

chloromycétine, 2,5 y + terramycine, 2,5 y ;

auréomycine, 2,5 y + terramycine, 2,5 y ;

pénicilline, 5 U + chloromycétine, 20 y ;
streptomycine, 20 y + chloromycétine, 20 y ;
streptomycine, 5 y + terramycine, 5 y ;
chloromycétine, 5 y + auréomycine, 5 y.

On commence aussitôt chloromycétine injectable 1,50 gr. et terramycine 3 gr. auxquels on ajoutera bientôt érythromycine 1 gr.

La température qui était encore à 40° au troisième jour après le début de la thérapeutique tombe lentement. L'apyrexie est réalisée au quinzième jour.

On continue cependant le traitement. L'état général est très amélioré. Mais bientôt on découvre des lésions bulleuses dans les deux champs pulmonaires ; la température redevient subfébrile et brusquement au cinquante-sixième jour, exitus au cours d'une hémoptysie.

On ne peut donc pas parler ici d'échec vrai du traitement conseillé par l'antibiogramme, car l'association n'était active que du point de vue bactériostatique. Son efficacité fut insuffisante à juguler l'infection pulmonaire secondaire et le malade fit une hémoptysie mortelle.

Nous avons donc réuni 14 observations d'infections diverses. Toutes ont été traitées suivant les données de l'antibiogramme par l'association la plus favorable. 12 guérisons furent obtenues. Sur les deux échecs (observations N° 13 et 14), l'un concernait une septicopyohémie grave à *Klebsiella*, pour laquelle nous ne possédions qu'une association bactériostatique et non bactéricide. Les lésions pulmonaires n'ont pu être réduites entièrement et le décès se produisit de façon brutale au cours d'une hémoptysie. Ce n'est donc qu'un échec relatif des associations.

L'autre échec concernait une endocardite infectieuse dont le germe était sensible à l'association pénicilline streptomycine et ceci dans les limites des doses assez facilement obtenues dans le sang. Mais, ainsi que nous l'avons vu, le sérum du malade présentait un phénomène de zone vis-à-vis du germe en cause, un entérocoque.

Quant aux 12 guérisons, elles se décomposent ainsi :

7 endocardites infectieuses, dont :

- 4 à entérocoque ;
- 2 à streptocoque viridans ;
- 1 à staphylocoque ;

3 septicémies à staphylocoques ;

2 staphylococcies graves chez des nourrissons.

Leurs différents germes responsables étaient sensibles :

Entérocoques :

Terramycine 5 γ + streptomycine 10 γ ;

Pénicilline 3 U + streptomycine 10 γ ;

Pénicilline 10 U + streptomycine 10 γ ;

Pénicilline 10 U + streptomycine 10 γ .

Staphylocoques :

Streptomycine 10 γ + chloromycétine 15 γ ;

Streptomycine 10 γ + chloromycétine 15 γ ;

Terramycine 1,25 γ + érythromycine 0,3 γ ;

Terramycine 2,5 γ + érythromycine 1,25 γ ;

Pénicilline 0,1 U + chloromycétine 0,6 γ ;

Pénicilline 0,2 U + chloromycétine 2,5 γ .

Streptocoques :

Pénicilline 10 U + streptomycine 10 γ ;

Auréomycine 1,25 γ + chloromycétine 1,25 γ , ou pour la même souche : streptomycine 1,25 γ + auréomycine 1,25 γ .

Que pouvons-nous déduire de toutes ces observations cliniques d'utilisation de la thérapeutique antibiotique associée ?

Tout d'abord une efficacité manifeste et d'autant plus valable qu'elle s'adresse ici à des affections graves toujours redoutées et dont l'évolution est grevée d'une lourde mortalité.

Les associations ont manifestement permis des guérisons plus rapides et souvent de rétablir des situations vraiment désespérées. Nous citerons encore la belle observation de Johnson et Meleney :

Jeune fille de 28 ans atteinte d'endocardite à streptocoque viridans qui fut traitée successivement par pénicilline, auréomycine buccale et intraveineuse, streptomycine. Après un an de traitement, les hémocultures étaient toujours positives. L'étude du germe donna alors une sensibilité à :

pénicilline 10 U ;
streptomycine 10 γ ;
auréomycine 1,56 γ ;
bacitracine 10 U.

Mais l'association pénicilline + bacitracine était sensible à 1 + 1 unité.

On commença donc 12 millions de pénicilline en intramusculaire et 80.000 unités de bacitracine en intramusculaire. Au septième jour, l'apparition de troubles digestifs oblige à diminuer les doses de bacitracine à 30.000 unités. Au onzième jour, la découverte de signes d'atteinte urinaire contraignit à l'arrêt de la thérapeutique. Mais la malade est guérie.

Peut-on tirer des lois dans le choix des associations ? Seul le couple pénicilline streptomycine reste incontestablement le plus généralement efficace et si l'on devait formuler une règle, c'est celle-ci qui trouverait place ici et elle seule. Encore faut-il admettre d'assez nombreuses exceptions dont l'importance peut être vitale.

Ainsi que les études in vitro et in vivo le laissent déjà prévoir, la seule connaissance de l'antibiogramme, et nous n'hésitons pas à nous répéter, peut établir un choix thérapeutique correct pour les affections graves.

Toutes les associations peuvent tour à tour être seules efficaces et permettre, par leur emploi justifié, le maximum de chances de guérison.

C. — LES ASSOCIATIONS ET LES INFECTIONS POUR LESQUELLES ON NE PEUT OBTENIR UN ANTIBIOGRAMME

Il est naturel et vraiment tentant pour l'esprit de pouvoir fixer à l'avance une thérapeutique standard par un antibiotique utilisé seul ou en association, reconnu comme pratiquement toujours efficace dans un syndrome clinique déterminé. Nous avons insisté sur les dangers que présente cette tendance dans le cas d'infection grave.

Cependant elle a ses raisons d'être dans certains cas précis.

1° On peut discuter de l'opportunité d'emploi de l'association la plus généralement favorable dans les cas urgents. Mais il est bien rare que l'on ne puisse attendre le résultat de la prise du germe en association. Il semble plus prudent de ne commencer qu'un seul antibiotique se réservant dès l'arrivée de la réponse du laboratoire toutes les adaptations thérapeutiques.

2° Plus difficile est la question des infections graves dont on ne peut obtenir le germe par culture. Il faut alors savoir décider seul; cette situation se produira de façon encore trop fréquente pour les *méningites suppurées*. C'est surtout chez l'enfant qu'on va les rencontrer et là plus encore que chez l'adulte la thérapeutique devra être mise en œuvre avec rapidité, car plus vite est obtenue la guérison, moins graves sont les dommages neurologiques conséquents.

Pour les *méningites à méningocoques* l'association pénicilline et sulfadiazine est conseillée aujourd'hui par l'ensemble des auteurs et elle permet d'obtenir d'excellents résultats.

Pour les *méningites à pneumocoques* elle semble là encore la plus efficace. Gibson et James rapportent 90 % de guérisons sur 31 cas traités par sulfadiazine + pénicilline générale et quelques injections intrarachidiennes. Monnet, dans son étude sur les méningites suppurées, conclut même à l'emploi de cette association sans introduction de la pénicilline par voie intrathécale qui semble dangereuse et inutile.

Le traitement des *méningites à Hemophilus Influenzæ* reste plus discuté : streptomycine seule — association chloromycétine sulfadiazine pour Ross et Rice qui obtiennent ainsi 13 guérisons sur 15 cas. Nous citerons la statistique intéressante que rapportent Dolphin et Popham qui réunissant 912 cas pris dans la littérature de 1911 à 1951 concluent à la plus grande efficacité du couple streptomycine sulfadiazine. En effet : le taux de mortalité avec la sulfadiazine seule est de 20 %, avec la triple association sulfadiazine + pénicilline + streptomycine elle monte à 14 %. Mais avec sulfadiazine + streptomycine elle est seulement de 6 %.

Debré et ses collaborateurs ainsi que Schwachman donnaient également en 1951 leur préférence à cette association.

Une raison de plus plaide en faveur de cette thérapeutique : c'est la fréquence du développement rapide en cours de traitement d'une streptomycorésistance ainsi que l'ont observé Alexander et ses collaborateurs. D'où l'intérêt de ne pas employer la streptomycine seule.

Les autres méningites suppurées sont trop rarement rencontrées pour qu'on puisse tirer de leur étude une règle thérapeutique précise. Marquezy rapporte la guérison d'une *méningite à bacille de Gartner* par l'association streptomycine + sulfamide. Nous envisagerons également le cas des *méningites à staphylocoques*. La fréquence avec laquelle on rencontre actuellement des staphylocoques pénicillinorésistants crée de lourdes difficultés thérapeutiques. Mais celles-ci rentrent dans le cadre des staphylo-

coccémies en général. Là plus que partout ailleurs l'obtention du germe est indispensable pour éviter des erreurs dans la conduite du traitement, car la sensibilité du germe varie vite et ce qui est vrai aujourd'hui peut ne plus l'être demain. Si cette obtention est impossible on aura recours à l'association pénicilline + streptomycine ou encore streptomycine + érythromycine ainsi que l'étude de la résistance croisée des germes nous le conseille.

Une autre infection va elle aussi souvent se présenter au clinicien sans possibilité d'isolement du germe responsable. C'est l'*endocardite infectieuse* et l'on peut dire actuellement avec Donzelot que le pourcentage d'endocardites infectieuses à hémoculture négative est voisin de 40 % : chiffre semblant énorme et qui impose un perfectionnement des techniques de prélèvement et de culture. Il semble bien que là encore l'association pénicilline + streptomycine soit la première thérapeutique à entreprendre car amenant le plus souvent la guérison. Cependant le traitement en aveugle reste très hasardeux et nous rapportons les résultats obtenus par Thivolet dans une thèse récente :

— 4 morts sur 9 cas traités sans le secours du laboratoire ;

— Aucun échec sur 18 cas traités suivant les indications de l'antibiogramme.

Nous citerons encore avec lui la variabilité de l'association efficace. 8 fois il obtient une guérison après échec des antibiotiques isolés par des associations dont :

3 pénicilline + streptomycine ;

1 pénicilline + terramycine ;

1 pénicilline + streptomycine + érythromycine ;

2 streptomycine + terramycine ;

1 auréomycine + terramycine.

Thivolet conseille lui aussi comme traitement d'attaque le couple pénicilline + streptomycine, quitte ultérieurement à utiliser devant un échec les autres antibiotiques se réservant, si nouvel échec, l'emploi d'autres combinaï-

sons d'antibiotiques dont l'efficacité est variable mais qui est cependant notée dans quelques cas :

— Pénicilline sulfamide pour les endocardites à *Neisseria* ou à pneumocoque ;

— Streptomycine terramycine pour les brucelloses ou celles à *Hemophilus Influenzæ* ;

— Streptomycine chloromycétine pour les endocardites à *salmonella* ;

— Pénicilline chloromycétine pour celles à bacille *Proteus* ;

— Pénicilline chloromycétine streptomycine dans une endocardite à *Corynebacterium Diphtheriæ* que rapportent Garrett et Deane.

3° Reste alors à envisager des infections où les associations d'antibiotiques semblent moins indispensables mais où elles peuvent cependant jouer leur rôle.

Le clinicien, tout d'abord, aura parfois le désir d'élargir son spectre d'action antibactérienne, quand il voudra réduire une flore microbienne complexe. C'est alors l'utilisation de l'antibiothérapie associée sous l'appellation donnée par Turpin et Chabbert d'« *antibiothérapie d'accompagnement* ». Elle sera parfois utile dans les suppurations broncho-pulmonaires, dans les infections urinaires (Eisenberg, Alexander et Flippin), comme essai de traitement préventif pour les interventions chirurgicales abdominales, dans la prévention des accidents pulmonaires de la coqueluche chez le nourrisson.

A côté de cette antibiothérapie d'accompagnement, les associations pourront encore être conseillées dans certaines infections : Benhamou a noté l'intérêt du couple auréomycine + chloromycétine dans les *fièvres typhoïdes* que le traitement classique n'améliorait pas assez vite. Eisenberg a proposé la triple association auréomycine terramycine chloromycétine.

Les *leptospiroses* semblent réagir plus rapidement au traitement pénicilline auréomycine d'après les résultats de Stagg et Leibovitz.

Marie et Seringe conseillent dans les *septicémies à salmonella typhi murium* l'association streptomycine chloromycétine, mais ceci sans preuve bactériologique ou clinique bien démonstrative.

Les *brucelloses* posent toujours un angoissant problème thérapeutique. L'association streptomycine sulfadiazine peut là aussi rendre quelques services, sans qu'elle fasse l'unanimité des auteurs.

Nous citerons encore l'effet heureux du couple pénicilline sulfathiazol noté par Elsdon-Dew et Armstrong sur la dysenterie amibienne aiguë et du couple pénicilline auréomycine retenu par Mohr dans les atteintes graves par la *bactéridie charbonneuse*.

Toutes ces observations ne peuvent servir qu'à titre purement indicatif : aucune règle précise ne saurait en être déduite.

D. — L'ASSOCIATION D'UN ANTIBIOTIQUE ET D'UN AUTRE AGENT THERAPEUTIQUE

Nous ne ferons qu'effleurer cette question qui ne fait pas proprement partie du sujet.

Nous citerons tout d'abord l'association possible d'un antibiotique à l'hormone corticosurrénalienne. Elle a été proposée dans le traitement des brucelloses, et Rouques a pu écrire récemment que si elle était inefficace dans les formes chroniques, elle était certainement utile dans les formes septicémiques d'emblée très sévères et dans les formes polyviscérales subaiguës naguère toujours mortelles. Elle fut essayée également dans les tuberculoses méningées et pulmonaires.

De toute façon son efficacité est due à l'hormone elle-même et aucune synergie n'est à retenir ici.

Plus intéressante serait l'association obtenue avec le bismuth dans le traitement de la syphilis. La pénicilline a semblé rendre possible des traitements intensifs au bismuth car elle protège contre les accidents imputables à la thérapeutique bismuthique. Mais sur le plan clinique cette association n'a pas donné de meilleurs résultats que la pénicilline seule. Levaditi et Vaisman ont étudié par ailleurs l'action de l'association terramycine bismuth. Il semble que son efficacité soit très inférieure à celle du couple pénicilline bismuth.

On a vanté l'intérêt de l'association de la caronamide au cours d'un traitement à la pénicilline. On augmente ainsi le taux de pénicillémie qui, par ailleurs, redescend beaucoup plus lentement.

Maschas a rapporté la guérison d'une endocardite infectieuse à hémoculture négative qui, sous le traitement à la pénicilline, gardait de la température. La guérison fut

obtenue par l'association d'hyaluronidase. Au sixième jour en effet le malade fit un schock impressionnant et aussitôt la guérison fut réalisée, définitive. On ne sait cependant s'il faut l'attribuer à l'association de hyaluronidase ou plus simplement au schock obtenu par hasard.

On a parlé encore de potentialisation des antibiotiques avec les vitamines, les antihistaminiques, le cobalt, les antiseptiques dont l'emploi se généralise de plus en plus du fait de leur grande efficacité.

Beaucoup d'inconnus persistent ; la lutte contre les agents microbiens n'est qu'à ses débuts.

CONCLUSIONS

L'étude des associations d'antibiotiques soulève un grand nombre de problèmes délicats et d'importance considérable, car ils touchent à l'arme thérapeutique la plus puissante que l'on connaisse.

Il était donc normal d'attendre des travaux entrepris *in vivo* et *in vitro* des règles précises guidant facilement le clinicien vers un emploi rationnel. Or aucune loi ne s'en dégage, celles de Jawetz ont été infirmées ; bien au contraire nombre de contradictions apparaissent.

Un fait demeure : il faut devant une infection quelle qu'elle soit obtenir à tout prix le germe causal par hémoculture si possible, ce qui permet les études les plus exactes, sinon par médulloculture ou ponction d'abcès. Le germe une fois cultivé sera étudié en laboratoire compétent et la technique simplifiée mise au point par Chabbert donnera en 48 heures l'antibiogramme complet vis-à-vis des antibiotiques pris seuls ou en association. Les résultats de cet antibiogramme apporteront les directives thérapeutiques indispensables et si quelques discordances ont pu être relevées entre les données du laboratoire et celles de la clinique, ceci doit être considéré comme l'exception et ne peut constituer un problème en soi pour le clinicien.

L'emploi systématique des associations doit donc être proscrit autant que faire se peut.

Si le germe n'est pas obtenu, on pourra alors devant un échec de l'antibiothérapie isolée, utiliser les associations. Toutes sont actives tour à tour et les lois de Jawetz ne peuvent être retenues intégralement. Une seule association

semble pratiquement toujours synergique : c'est le couple pénicilline-streptomycine. Nous avons par ailleurs essayé de noter les associations reconnues actives par l'expérience clinique dans différentes infections graves. Mais ces règles n'ont aucun caractère de certitude et ne sont vraies qu'à l'époque actuelle, car la sensibilité des germes varie vite et demande sans cesse une nouvelle thérapeutique.

En phthisiologie cependant l'association d'antibiotiques est presque devenue une règle constante et systématique. Les résultats remarquables réalisés dans le traitement de la méningite bacillaire et de la tuberculose pulmonaire sont une de ses plus belles victoires.

Cette nécessité de n'employer la streptomycine qu'en association pose le problème de la prévention de la résistance acquise et de la résistance croisée.

Il semble en effet que ce soit là un des avantages dominants de l'antibiothérapie associée. Cette propriété sera surtout utilisée en phthisiologie mais aussi dans les staphylococcies et les endocardites infectieuses où l'acquisition rapide de résistance du germe causal constitue une des principales raisons des nombreux échecs enregistrés en clinique.

Par ailleurs les travaux entrepris sur le phénomène de résistance croisée doivent faire conseiller surtout les associations d'antibiotiques ne présentant pas de résistance croisée réciproque tels que érythromycine, pénicilline, streptomycine, bacitracine, polymyxine. Au contraire le couplage de produits tels que auréomycine, terramycine, chloromycétine devrait être, pour les mêmes raisons, systématiquement rejeté. Tout au moins est-il à déconseiller.

Nombre d'associations sont présentées dans le commerce en des proportions fixes. Le clinicien doit être seul juge des doses à utiliser et il devra craindre une vulgarisation trop systématique et certainement dangereuse de leur emploi.

Un agent antibactérien, utilisé seul, mais bien choisi et à dose suffisante sera souvent beaucoup plus efficace

qu'une association non conseillée par une étude préalable au laboratoire.

L'antibiothérapie associée doit être avant tout considérée comme le dernier pion que doit jouer le clinicien sur l'échiquier thérapeutique, pion le plus souvent déterminant, mais qu'on aura garde d'amoindrir en le démasquant trop tôt.

C'est de la collaboration étroite entre les données du laboratoire et de la clinique que peut venir la meilleure utilisation des associations d'antibiotiques et partant une victoire plus complète sur l'infection.

Vu :

Le Doyen,
HERMANN.

Vu :

Le Président de la Thèse,
SEDALLIAN.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 8 Avril 1955.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

- AHERN J.-J., KIRBY W.-M.-M. — Cure of subacute bacterial endocarditis with penicillin and chloramphenicol ; *J.A.M.A.*, 1952, 150, 33.
- AITOFF Mme. — Action combinée in vitro des différents tuberculicides avec l'I.N.H., *Ann. Inst. Past.*, 1953, 85, 164.
- ALEXANDER H.-E. — Prevention of emergence of resistance. Les antibiotiques et les maladies de l'enfance, 1952, 197.
- Guides to optimal therapy in meningitis. *J.A.M.A.*, 1953, 152, 662.
- ALEXANDER H.-E., LEIDY G. — H. I. meningitis treated with streptomycin. *J.A.M.A.*, 1946, 132, 434.
- ALEXANDER H.-E., LEIDY G. — Present status of treatment for influenzal meningitis. *Am. J. Med.*, 1947, 2, 457.
- ANDRIEU G., MONNIER J., LEVRAT J., THABAUT A. — La sensibilité des staphylocoques pathogènes aux antibiotiques. *Toulouse Méd.*, 1954, 5, 339.
- ANDRIEU G., MONNIER J., QUERCY J. — La résistance in vitro du staphylocoque aux antibiotiques. *Rev. Immunol.*, 1953, 27, 173.
- ASTALDI G., MOLINA L. — Progrès en pénicillinothérapie : recherches sur le traitement associé pénicilline-cornamide. *Minerva Medica*, 1950, 9, 338.
- BACHMANN M.-C. — In vitro studies on possible synergistic action between penicillin and bacitracin. *J. Clin. Invest.*, 1949, 28, 864.
- BARTELL P. — Interference of aureomycin with the activity of penicillin in vivo. *J. Infect. Dis.*, 1952, 90, 273.
- BASSALECK Von H. — Problem und Ergebnisse kombinierter antibiotischer Behandlung. *Deut. Mediz. Wochenschrift*, 1951, 76, 1.373.
- BENHAMOU Ed., SORREL A. — L'association des antibiotiques fongiques dans le traitement des maladies infectieuses. *P.M.*, 1951, 59, 76.
- BENHAMOU Ed., DESTAING F., SORREL A. — Les renforts de l'antibiothérapie. XXX^e Congrès Français de Médecine. Alger, 1955, 353.

- BERNOU A. — TRICOIRE J. — Contribution à l'étude de l'influence des cures prolongées d'antibiotiques associés à l'I.N.H. sur les cicatrices des cavernes. *Revue de la Tuberculose*, 1954, 18, 1173.
- BERTRAND L. — Le traitement actuel des brucelloses humaines, *Rev. du Prat.*, 1955, 3, 253.
- BICKEL G. — Les complications de la thérapeutique antibiotique. *Concours médical*, 1954, 21, 2.085.
- BIGGER J.-W. — Synergic action of penicillin and sulfathiazol on bacterium typhosum. *Lancet*, 1946, 1, 81. *Lancet*, 1944, 22, 142.
- BLISS E.-A., WARTH P.-I., LONG P.-H. — Studies of combinations of antibiotics in vitro and in experimental infections in mice. *Bull. of the J. Hopkins Hospital*, 1952, 90, 149.
- BURDIN J.-C., de LAVERGNE E. — Présence d'agglutinines antiproteus dans les sérums de sujets traités par les antibiotiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1953, 147, 1.265.
- CARRON P., CHAVANIS P. — Méningite à candidat albicans après antibiothérapie prolongée locale et générale. *Pédiatrie*, 1954, 9, 387.
- CATES J.-E. et coll. — Penicillin resistant subacute bacterial endocarditis treated by a combinaison of penicillin and streptomycin. *Brit. Med. J.*, 1951, 653.
- CHABBERT Y. — Technique simplifiée pour l'étude de l'action bactéricide des associations d'antibiotiques. *Ann. Inst. Past.*, 1953, 85, 122 ; 1953, 84, 545.
- COLEMAN V.-R., GUNNISON J.-B., JAWETZ E. — Participation of erythromycin and carbomycin in combined antibiotic action in vitro. *Proceed. Soc. exp. Biol. Med.*, 1953, 83, 668.
- COLETSOS P.-J. — De l'association I.N.H.-streptomycine-P.A.S. *Rev. Tuber.*, 1952, 16, 670.
- DEBRÉ R. — Association d'antibiotiques. *Rev. Immunol.*, 1954, 18, 113.
- DEBRÉ R., MOZZICONACCI P. — Traitement par la streptomycine des infections à germes gram — du nourrisson. *Arch. Fr. de Péd.*, 1951, 8, 789. *Arch. Fr. de Péd.*, 1952, 9, 17.
- DEBRÉ R., MOZZICONACCI P., JOB J.-C., MOUX A. — Les accidents du traitement intrarachidien. *Sem. Hôp. Paris*, 1954, 30, 80, p. 353.
- DI RAIMONDO F., MANNINO N., ORABONA M.-L. — Inibizione vitaminica dell'antibiosi per antagonismo metabolico. Recherche in vitro su staph. aureus con terramicina e tirotricina. *Bull. Ist. Sieroter. Milan*, 1953 32, 45.

- DOLPHIN D., POPHAN R.-D. — Streptomycin treatment of hemophilus influenzae meningitis. *Lancet*, 1951, 6681, 472.
- DONZELOT E., KAUFMANN H., MONTOUCHET P. — Sur 1 cas d'endocardite infectieuse maintenu apyrétique par l'auréomycine et guéri par une thérapeutique complexe. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1951, 67, 1185.
- EAGLE H., MUSSELMAN A.-D. — Le phénomène de zone. *J. Expér. Méd.*, 1948, 88, 99. *Jour. Bact.*, 1949, 58, 475.
- EISENBERG G.-M., ALEXANDER J.-D., FLIPPIN H.-F. — Typhoid fever. Treatment of a case with a new antibiotic combination. *J. of the Philadelphia gen. Hosp.*, 1953, 4, 158.
- Combined antibiotic therapy in refractory urinary tract infections. *J.A.M.A.*, 1953, 152, 1302.
- EISENBERG G.-M., O'LOUGHLIN J.-M. Bacterial susceptibility to antibiotics. *Amer. J. of Clin. Pathol.*, 1953, 23, 1040.
- EISENBERG G.-M., O'LOUGHLIN J.-M., FLIPPIN H. — Distribution and in vitro antibiotic susceptibility of klebsiella. *Jour. of Lab. and Clin. Med.*, 1954, 43, 707.
- ELECK J.-D., HILSON G.-R.-F., JEWEL P. — Laboratory aspects combined antibiotic treatment. *Brit. Med. Jour.*, 1953, 4849, 1298.
- ELSDON-DEW R., ARMSTRONG T.-G. — Antibiotics and amoebic dysentery. *Lancet*, 1952, 263, 104.
- FAIRLIE C.-W., KENDALL R. — Fatal staphylococcus enteritis following penicillin and streptomycin therapy. *J.A.M.A.*, 1953, 153, 90.
- FINDLAND M., WILCOX C. — Antibiotic combinaisons and resistance to antibiotics penicillin with other antibiotics against penicillin résistant staphylococci. *Proceed. Soc. exp. Bio. Med.*, 1953, 83, 605.
- FISCHER A.-M. — A method for the détermination of antibacterial potency of serum during therapy of acute infections. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1952, 90, 313.
- FLEMING A. — La thérapeutique par les antibiotiques. *Gazette Hôp.*, 1954, 127, 95.
- FLIPPIN H.-F., EISENBERG G.-M. — Observations on a selected antibiotic combinaison. *Amer. J. Med. Sc.*, 1954, 227, 117.
- FREMINVILLE Raoul de. — Contribution à l'étude de l'association pénicilline-streptomycine en thérapeutique. *Thèse*, Lyon, 1950.
- FRIEDBERG C.-K., BADER M.-E. — Streptococcus and bacitracin. *J.A.M.A.*, 1951, 147, 46.

- GARRET E., DÉANE R. — The successfull treatment of corynebacterium diptheriae acute bacterial endocarditis with chloramphenicol penicillin and streptomycin. *Jour. of Pediat.*, 1952, 41, 473.
- GARROD L.-P. — Combinaisons of antibiotics synergism and antagonism. *Les antibiotiques et les maladies de l'enfance*, 1952, 268.
- Combined chemotherapy in bacterial infections. *British Med. Jour.*, 1953, 953.
- GENNES L. de, MATHIEU de FOSSEY B. — L'érythromycine. *XXX^e Congrès français de médecine, Alger*, 1953, 319.
- GERACI J.-E., MARTIN W.-J. — Traitement antibiotique de l'endocardite bactérienne. Succès du traitement de courte durée associant pénicilline-dihydrostreptomycine dans les endocardites sub-aiguës à streptocoque pénicillo-sensible. *Circulation*, 1953, 8, 494.
- GIBSON D., JAMES D.-G. — The treatment of pneumococcal meningitis since the introduction of penicillin. *Lancet*, 1952, 6, 1203.
- GRATIA A. — Technique sélective pour la rechreche systématique des sensibilités des germes. *C.R. Soc. Biol.*, 1946, 140, 1053.
- GRUN L., RIESCHEL H., FLEISCHAUER H.-W. — Zum heutigen Stand des Antibiotischen Behandlung von Staphylokokken Infectionnen. *Deutsch Med. Wochenschr.*, 1953, 78, 1288.
- GUNNISON J.-B. et coll. — Studies on antibiotic synergism and antagonism the effect in vitro of combinations of antibiotics. *J. Bact.*, 1953, 66, 150.
- GUNNISON J.-B., JAWETZ E. — Sensitivity tests with combinations of antibiotics. *J. Lab. Clin. Med.*, 1953, 42, 163.
- GUNNISON J.-B., JAWETZ E., COLEMAN V.-R. — The effect of combinations of antibiotics on enterococci in vitro. *J. of Lab. and Clin. Med.*, 1950, 36, 900.
- HAIGHT T.-H., FINDLAND M. — *New England J. Med.*, 1952, 247, 227.
- HERREL V.-E., BARBER T.-E. — New method for treatment of brucellosis. *J.A.M.A.*, 1950, 144, 519.
- HUNTER T.-H. — *Amer. Jour. Med.*, 1947, 1, 83.
- Speculation on mechanism of cure bacterial endocarditis. *J.A.M.A.*, 1950, 144, 524.
- JACKSON G.-G., LEPPER M.-H., SETO J., DOWLING H.-F. — Antagonism and addition from combinations of aureomycin and penicillin in the treatment of pneumococcic infections in mice. *Amer J. Med. Sci.*, 1953, 225, 525.

- JANBON M., BERTRAND J. — Entérococolite cholériforme staphylococcique. *Montpellier Médical*, 1952, 95, 300.
- JAWETZ E. — Antibiotic synergism and antagonism. Review of experimental evidence. *Arch. Intern. Med.*, 1952, 90, 301.
- JAWETZ E., COLEMAN V., GUNNISON J.-B. — The participation of polymyxin B in combined antibiotic action. *Ann. Int. Med.*, 1954, 41, 79.
- JAWETZ E., GUNNISON J.-B. — Studies on antibiotic synergism and antagonism: a schema of combined antibiotic action. *Antibiot. Chemoth.*, 1952, 2, 243.
- JAWETZ E., GUNNISON J.-B., SPECK R.-S. — Antibiotic synergism and antagonism, interference of aureomycin, chloramphenicol and terramycin with action of streptomycin. *Am. J. Med. Sc.*, 1951, 222, 404.
- JAWETZ E., GUNNISON J.-B. — Experimental basis of combined antibiotics. *J.A.M.A.*, 1952, 150, 693.
- JAWETZ E., GUNNISON J.-B., SPECK R.-S. — Antibiotic synergism and antagonism. *New England Jour. Med.*, 1951, 245, 966.
- Studies antibiotic synergism and antagonism the interference of chloramphenicol with the action of penicillin. *Arch. Int. Med.*, 1951, 87, 349.
- JAWETZ E., GUNNISON J.-B. — Antibiotic synergism and antagonism. *Pharmacological Review*, 1953, 5, 175.
- JAWETZ E., GUNNISON J.-B. et coll. — Studies on antibiotic synergism and antagonism. *Jour. of Bacterio.*, 1952, 64, 29.
- JOHNSON T.-D., HURST W.-J. — Bacterial endocarditis due to a penicillin resistant staphylococcus. Report of a case successfully treated with erythromycin, oxytetracyclin and streptomycin. *New Engl. J. of Med.*, 1954, 251, 219.
- JOHNSON B.-A., MELENEY F.-L. — Studies on the synergism between bacitracin and penicillin: correlation of in vivo with in vitro results. *Am. New York Acad. Sc.*, 1950, 53, 42.
- KELLY E.-H., GORELICK A.-N. — Therapy of brucellosis. *J. Infect. Dis.*, 1952, 90, 241.
- KLEIN M., SCHORR S. — The role bacterial resistance in antibiotic synergism and antagonism. *J. Bact.*, 1953, 65, 454.
- LAMENSSENS A. — Acquisitions récentes dans le domaine des antibiotiques. Résistance microbienne et associations d'antibiotiques. *Gaz. Méd. France*, 1954, 1163.

- LAMENSANS A., BOYER F., VILLEMEN P. — Contribution à l'étude des associations d'antibiotiques. *C. R. Acad. Sci.*, 1952, 234, 766.
- LANKFORD C.-E., LACY H. — In vitro responses of staphy. to aureomycin streptomycin and penicillin. *Texas rep. Biol. and Med.*, 1949, 7, 111.
- LENTI G., CALCIATI A. — Proposta di una nova tecnica per lo studio della sensibilité batterica alle associazioni antibiotiche. *Giorn. Mal. Infett. Parassit.*, 1953, 5, 11.
- LEPPER M.-H., DOWLING H.-F. — Treatment of pneumococcic meningitis with penicillin compared with penicillin plus aureomycin. *Arch. of Int. Med.*, 1951, 88, 489.
- LEPPER M.-H., WEHRLE P.-F., BLATT N. — Treatment of hemophilus influenzae meningitis. *Amer J. Dis. Child*, 1952, 83, 763.
- LEVADITI C., VAISMAN A. — Effets thérapeutiques de l'association terramycine-bismuth dans la siphylis expérimentale du lapin. *P.M.* 1952, 60, 1123.
- LÉVI-VALENSI A., MOLINA C. — Antibiothérapie et tuberculose pulmonaire. *XXX  Congrès française de Médecine d'Alger*, 1955, 235.
- LEY H.-L., SMADEL J.-E. — Antibiotic therapy of rickettsial diseases. *Antib. and Chemot.*, 1954, 4, 792.
- LOUGHLIN E.-H., PRICE C.-W., JOSEPH A.-A. — Streptomycin, bacitracin, polymyxin combinations. *Antibiotics Annual*, 1953-54, 291, 3.
- MAGILL G.-B., KILLOUGH J.-H. — Cortisone and combined antibiotic therapy of acute brucellosis melitensis. *Amer. J. of Med.*, 1954, 7, 810.
- MARIE J., SERINGE Ph. — La septicémie à salmonella typhi murium. *Arch. Fr. Pediat.*, 1951, 8, 587.
- MARQUEZY R.-A., BACH Ch., BOURGIN H. — Meningite   bacille de Gartner. Guérison par l'association streptomycine-sulfamide. *Soc. de P dia. Paris*, 1949, 308.
- MARTIN R., CHABBERT Y., SUREAU B., VERON M. — Intérêt des antibiotiques nouveaux et des données du laboratoire. *XXX  Congrès français de Médecine, Alger*, 1955, 66.
- MARTIN R., CHABBERT Y., SUREAU B. — Le laboratoire peut-il permettre de déterminer en antibiothérapie l'association de choix ? *Les antibiotiques dans les maladies de l'enfance*, 1952, 270.
- Intérêt au cours des maladies microbiennes de l'étude du pouvoir bactéricide des antibiotiques sur le germe. L'association antibiotique de choix. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1952, 68, 1192.

- Les associations d'antibiotiques. Etude et valeur de leur pouvoir bactériostatique et bactéricide. *P. M.*, 1953, 61, 168.
- MASCHAS H. — Endocardite maligne lente résistante à la pénicilline et guérie rapidement par adjonction d'hyaluronidase. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1951, 1097.
- MAYOUX R., CARRAZ M., REBATTU J.-P. — Notions nouvelles sur l'étude de la résistance des germes aux antibiotiques. *Rev. Lyon. Méd.*, 1954, 3, 791.
- MIHYARA B.-I., CARIKER K. — Cross resistance in staphylo. and the effect of combinations of antibiotics on resistant strains. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1953, 41, 550.
- MOHR W. — La thérapeutique du charbon par l'association pénicilline-auréomycine. *Deut. Arch. Klinis. Mediz. Munich*, 1954, 201, 57.
- MOLLARET P., BASTIN R. — Les rançons des antibiotiques. *XXX^e Congrès français de Médecine, Alger*, 1953, 3.
- MONNET P. — Traitements des méningites suppurées. *Pédiatrie*, 1953, 2, 169.
- Affections à staphylocoques. *Rev. lyonnaise Méd.*, 1955, 1, 19.
- MONNIER J., QUERCY J. — Résistance bactérienne croisée aux antibiotiques. *XXX^e Congrès français de Médecine, Alger*, 1955, 201.
- MONNIER J.-J., SCHOENBACH E.-B. — The resultant sensibility of micro-organism to varians antibiotics after induced resistance to each of these agents. *Antibiot. Chemoth.*, 1951, 1, 472.
- MORIN M., GRAVELEAU J. — Endocardites à entérocoques. Leurs thérapeutiques. *Bull. Méd.*, 1953, 67, 85.
- MORIN M., LAFON J. et coll. — Deux cas d'endocardite à entérocoque. Guérison par pénicilline-streptomycine après échec des bactériostatiques. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1953, 92, 98.
- MULLER B., FRÉMINVILLE R. de. — Quelques indications thérapeutiques de l'association pénicilline-streptomycine. *J.M.L.*, 1950, 481.
- NICHOLS A.-C. — Bactericidal action of streptomycin-penicillin mixtures in vitro. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1948, 69, 477.
- PESTEL M. — Traitement préventif du syndrome cholériforme dû aux antibiotiques administrés par voie buccale. *P.M.*, 1955, 63, 534.

- Mlle PEYRE M., VELU H. — Les associations d'antibiotiques et leur appréciation par diffusion. *Rev. Immunol.*, 1952, 16, 144.
- PRATT R., DUFRENOY J. — *Stain Technology*, 1946, 23, 187.
- PURCELL E.-M., WRIGHT S.-S., FINLAND M. — Antibiotics combinations and resistance to antibiotics : penicillin, erythromycin and streptomycin, erythromycin combinations in vitro. *Proceed. Soc. exp. Bio. Med.*, 1953, 82, 124.
- RAMOS A., TORRES-MARTY L. — Traitement de la méningite tuberculeuse par l'isoniazide à doses efficaces. *P.M.*, 1955, 34, 703.
- RANTZ L.-A., RANDALL E. — Antibiotic synergism and staphy. aureus. *Antibio. and Chemother.*, 1952, 2, 645.
- RICHOU R., GERBEAUX C., SCHAEFFER J. — Sur l'action bactériostatique et bactéricide in vitro de différents mélanges d'antibiotiques. *C. R. Acad. Sci.*, 1951, 233, 454.
- RIMBAUD P., RIOUX J.-A. — Les moniliasés au cours des traitements antibiotiques. *P.M.*, 1955, 34, 701.
- ROBBINS W.-C., TOMPSETT R. — Treatment of enterococcal endocarditis and bacteremia. *Amer. J. Med.*, 1951, 10, 278.
- ROMAGNY G., COTTE-ROMIER. — Sur 2 cas de granulopénie extrême au cours de traitements antibiotiques complexes et itératifs chez l'enfant. *Lyon Méd.*, 1955, 14, 333.
- ROSS S., RICE E.-C. et coll. — Treatment of meningitis due to H. influenzae. Use of chloromycetin and sulfadiazin. *New Eng. J. Med.*, 1952, 247, 541.
- ROUQUES L. — Le traitement actuel des brucelloses. *P.M.*, 1954, 62, 1076 et 1163.
- SCHNEIERSON S.-S. — A simple rapid disk tube method for determination of bacterial sensitivity to antibiotics. *Antibiot. Chemoth.*, 1954, 4, N° 2, 125.
- SCHWACHMAN H. et coll. — Aureomycin in Pediatrics. *J. of Pediatrics*, 1951, 38, 91.
- SÉDALLIAN P., MONNET P. — Documents relatifs au traitement de l'endocardite infectieuse par les antibiotiques. *Bul. Acad. Méd.*, 1948, 132, 216.
- Résultats éloignés d'endocardites infectieuses traitées par les antibiotiques. *J.M.L.*, 1949, 29, 581.
- SÉDALLIAN P., BERTOYE A., CARRAZ M. — Associations d'antibiotiques. XXX^e Congrès français de médecine d'Alger, 1955, 123.

- SENECA H., BERGENDAHL E. — The synergistic amebicidal effect of tetracyclin, oxytetracyclin and carbomycin on cultures of endamoeba histolytica. *The Amer. J. of the Med. Science*, 1954, 228, 16.
- SIGUIER F., WELTI J.-J. et coll. — Maladies d'osler à entérocoque. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1953, 69, 52.
- SORICE F., ORTONA L. — Sinergismo e antagonismo fra antibiotici. *Giorn. Batt. Immunol.*, 1953, 45, 316.
- SPECK R.-S., JAWETZ E. — Studies on antibiotic synergism. *Arch. Int. Med.*, 1951, 88, 168.
- SPIES H.-W., DOWLING H.-F. et coll. — Aureomycin in the treatment of bacterial endocarditis. *Arch. Inter. Med.*, 1951, 87, 66.
- SPITTEL J., MARTIN W.-J., GERACI J.-E., NICHOLS A.-C. — Bacteremia owing to proteus organisms. A method of treatment. *Proceed. of Staff Meeting of the Mayo Clinic*, 1954, 29, 225.
- STAGG H., LEIBOVITZ. — Aureomycin and penicillin therapy in canicola fever. *J.A.M.A.*, 1951, 147, 1048.
- THIVOLET J. — Evolution et thérapeutique actuelle de l'endocardite infectieuse. *Thèse Lyon*, 1955.
- TURPIN R., CHABBERT Y. — Conférences d'actualité pratique de la faculté de Médecine de Paris. Masson et C^{ie}, éditeur, 1954.
- UNGAR S. — Mode of action of antibiotics. Les antibiotiques et les maladies de l'enfance, 1952, 260.
- UNGAR J. — Synergistic effect of paraaminobenzoic acid and sulfapyridin on penicillin. *Nature London*, 1944, 22, 142.
- VELU H. — Quelques problèmes biologiques posés par les antibiotiques. Conférence faite le 12 mars 1952. In *Produits pharmaceutiques*, 1953, 8, 126.
- VÉRAN P. — Comparaison des résultats radiocliniques et bactériologiques du traitement continu pendant 10 mois de la tuberculose ulcéro-nodulaire par les associations I.N.H., P.A.S. et I.N.H. streptomycine. *Revue de la Tuberculose*, 1954, 18, 1.153.
- VERNON M. — Traitement des staphylococcies. Intérêt de l'étude bactéricide des associations d'antibiotiques. *Thèse Paris*, 1953.
- VIALIER J., CAYRE R.-M. — Action in vitro sur *Mycobacterium tuberculosis* de l'isoniazide seule et associée à la streptomycine et néomycine. *C.R. Soc. Biol.*, 1953, 147, 1.789.

- VINCENT J.-G., VINCENT H.-W. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1945, 60, 363.
- WALLACH R., POMERANTZ N. — Combined antibiotic therapy. *Arch. of Int. Med.*, 1951, 88, 840.
- WEISS W., EISENBERG G., ALEXANDER et coll. — Antibiotic combination in treatment of pneumococcic pneumonia. *J.A.M.A.*, 1954, 1.167.
- WELSCH M. — La résistance bactérienne aux antibiotiques. XXX^e Congrès français de Médecine, Alger, 1955, 159.
- WILLIAM E. — Combinations of antibiotics in the treatment of infectious diseases. *Minnesota Med.*, 1951, 34, 537.
- YOW E.-M. — Développement des infections à proteus et à pseudomonas au cours de la thérapeutique antibiotique. *J.A.M.A.*, 1952, 149, 1.148.

TABLE DES MATIERES

Introduction	13
Techniques	15
Etude in vitro des associations	23
Etude in vivo des associations	33
Mécanisme d'action des antibiotiques	37
Les associations d'antibiotiques en clinique	41
A. Les associations et les inconvénients dus aux anti- biotiques	42
B. Les associations d'antibiotiques et les infections gra- ves	54
C. Les associations et les infections pour lesquelles on ne peut obtenir un antibiogramme	77
D. L'association d'un antibiotique et d'un autre agent thérapeutique	82
Conclusions	85
Bibliographie	89

Imprimerie

BOSC Frères

42, Quai Gailleton — LYON
